



A-Z

Sindrom Down



IRWANTO, HENRY WICAKSONO
AINI ARIEFA, SUNNY MARIANA SAMOSIR

EDITOR

IRWANTO | HENRY WICAKSONO

A-Z

Sindrom Down

Sindrom Down (SD) merupakan kelainan genetik trisomi di mana terdapat tambahan pada kromosom 21. Kelainan ini paling sering terjadi dan paling mudah diidentifikasi. Insiden SD diperkirakan 1:800–1000 kelahiran. Anak SD sering disertai dengan kelainan di bidang jantung dan pembuluh darah, hormon, pendengaran, penglihatan, tulang, dan keganasan. Perkembangan anak SD berbeda dengan perkembangan anak sehat. Ekspresi pada kromosom berlebih menyebabkan penurunan jumlah sel saraf pada sistem saraf pusat, keterlambatan mielinisasi, gangguan pengaturan siklus sel, dan produksi protein berlebih serta neurotransmisi yang tidak normal. Beberapa kondisi tersebut menyebabkan gangguan kognitif, komunikasi, konsentrasi, memori, kemampuan melaksanakan tugas, perkembangan motorik, dan kontrol tubuh. Oleh karena itu, untuk mencapai kualitas hidup dan potensi maksimal, diperlukan optimalisasi dengan identifikasi dini dan penanganan multidisipliner dari berbagai disiplin ilmu dengan tujuan yaitu memaksimalkan kompetensi di seluruh domain perkembangan serta untuk mencegah dan meminimalkan keterlambatan. Proses intervensi ini juga membantu keluarga untuk menghadapi tantangan sehari-hari di rumah dan di masyarakat.



Pusat Penerbitan dan Percetakan
Universitas Airlangga



A-Z

Sindrom Down

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

A-Z

Sindrom Down

IRWANTO
HENRY WICAKSONO
AINI ARIEFA
SUNNY MARIANA SAMOSIR

EDITOR
IRWANTO
HENRY WICAKSONO



Airlangga
University
Press

■ Pusat Penerbitan dan Percetakan
Universitas Airlangga

A-Z Sindrom Down

Irwanto, dkk.

Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Irwanto.

A-Z Sindrom Down/Irwanto, dkk. -- Surabaya:
Airlangga University Press, 2019.
xii, 102 hlm. ; 23 cm

ISBN 978-602-473-163-2

1. Sindrom Down.

I. Judul.

616.858 842

Penerbit

AIRLANGGA UNIVERSITY PRESS

No. IKAPI: 001/JTI/95

No. APPTI: 001/KTA/APPTI/X/2012

AUP 846.04/06.19

Layout: Sarah; Cover: Erie

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247

Fax. (031) 5992248

E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Dicetak oleh:

Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga (AUP)
(OC 283/06.19/AUP-B2E)

Cetakan pertama — 2019

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari
Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

PRAKATA

Alhamdulillah Robbil'alamin, puji syukur ke hadirat Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga buku "A-Z Sindrom Down" dapat diterbitkan. Sindrom Down merupakan salah satu kelainan genetik penyebab terbanyak disabilitas intelektual pada anak. Anak dengan Sindrom Down sering memiliki kelainan medis multiorgan, antara lain di bidang jantung, endokrin, pendengaran, penglihatan, tulang dan sendi, hipotonia, serta keganasan. *Intelligence Quotients* (IQ) mengalami penurunan dari tahun pertama ke masa kanak-kanak seiring dengan perlambatan perkembangan. Anak dengan Sindrom Down mengalami perlambatan perkembangan motorik dibandingkan anak normal. Perkembangan bahasa, terutama bahasa ekspresif juga cenderung mengalami perlambatan yang signifikan. Selain itu, anak dengan Sindrom Down tidak memiliki orientasi sosial seperti layaknya anak normal.

Diperlukan pemahaman secara mendalam dan holistik mengenai kelainan ini karena anak dengan Sindrom Down memiliki karakteristik khusus dari segi fisik maupun perkembangan. Untuk memfasilitasi para profesional medis, orang tua, maupun pemerhati Sindrom Down, maka penulis menyusun buku dengan judul “A–Z Sindrom Down”.

Dalam buku ini akan dikupas tuntas serba-serbi mulai definisi Sindrom Down, penyebab, faktor risiko serta gambaran klinis dari aspek medis serta bagaimana mengevaluasi dan mengoptimalkan tumbuh kembang anak dengan Sindrom Down. Diharapkan buku ini dapat bermanfaat sebagai acuan dalam memberikan diagnosis, penanganan, serta asuhan pada anak Sindrom Down, baik untuk orang tua maupun tenaga medis yang terlibat.

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada semua pihak yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu yang telah membantu penyusunan buku ini. Saran dan kritik yang membangun akan sangat kami nantikan demi perbaikan buku ini ke depannya.

Surabaya, Mei 2019
Penulis

DAFTAR ISI

PRAKATA	v
DAFTAR ISI.....	vii
 BAB 1 MENGENAL SINDROM DOWN	
1.1 Definisi Sindrom Down.....	1
1.2 Sejarah Singkat Sindrom Down	2
1.3 Insiden Sindrom Down.....	3
 BAB 2 KLASIFIKASI, ETIOLOGI, DAN FAKTOR RISIKO SINDROM DOWN	
2.1 Klasifikasi Sindrom Down	6
2.2 Etiologi Sindrom Down	7
2.3 Faktor Risiko Sindrom Down	9
2.4 Karakteristik Fisik Anak Sindrom Down	11

BAB 3	KELAINAN KROMOSOM DAN GEN PADA SINDROM DOWN	
3.1	Kelainan Kromosom Sindrom Down	13
3.2	Kelainan Jumlah Kromosom (Aneuploidi)	14
3.3	Kelainan Struktur Kromosom	16
3.4	Mutasi Genetik Sindrom Down	17
3.5	Sindrom Down Trisomi 21 Klasik	18
3.6	Sindrom Down Translokasi	19
3.7	Sindrom Down Mosaik.....	19
3.8	Gen yang Berpengaruh pada Sindrom Down.....	20
BAB 4	SKRINING DAN DIAGNOSIS SINDROM DOWN	
4.1	Skrining dan Diagnosis Sindrom Down.....	23
4.2	Diagnosis Prenatal.....	24
4.3	Diagnosis Postnatal	26
BAB 5	MASALAH KESEHATAN ANAK SINDROM DOWN	
5.1	Masalah Jantung dan Pembuluh Darah (Kardiovaskular)	31
5.2	Masalah Endokrin/Hormon.....	32
5.3	Masalah Kelainan Darah (Hematologi) dan Onkologi.....	34
5.4	Masalah Saluran Cerna.....	35
5.5	Infeksi dan Gangguan Sistem Pertahanan Tubuh.	36
5.6	Masalah Neurologi.....	36
5.7	Gangguan Telinga, Hidung dan Tenggorokan ..	37
5.8	Gangguan Penglihatan	38
BAB 6	PERTUMBUHAN ANAK DENGAN SINDROM DOWN	
6.1	Pertumbuhan Anak dengan Sindrom Down	39
6.2	Langkah-Langkah Pengukuran Antropometri	43
BAB 7	PERKEMBANGAN ANAK DENGAN SINDROM DOWN	
7.1	Perkembangan Kognitif.....	63
7.2	Perkembangan Bahasa	64
7.3	Perkembangan Motorik	67

7.4	Perkembangan Sensoris.....	71
7.5	Perkembangan Sosial	71
BAB 8 INTERVENSI TUMBUH KEMBANG ANAK DENGAN SINDROM DOWN		
8.1	Definisi dan Waktu Pemberian Intervensi	74
8.2	Intervensi Motorik.....	76
8.3	<i>Interactive Focused Stimulation</i>	79
8.4	Program Literasi Dini untuk Anak dengan Sindrom Down.....	80
8.5	Terapi Oral Motor	82
8.6	Intervensi Sensoris	83
8.7	Pijat Bayi.....	84
8.8	Terapi Sensoris Integrasi.....	85
8.9	Terapi Okupasi	86
LAMPIRAN		87
DAFTAR PUSTAKA		93

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Angka kejadian Sindrom Down berkaitan dengan usia ibu saat kehamilan	4
Tabel 2.1	Karakteristik fisik yang dapat dijumpai pada Sindrom Down.....	12
Tabel 3.1	Analisis kariotipe terhadap 22 kasus Sindrom Down.....	17
Tabel 4.1	Teknik umum yang digunakan untuk diagnosis Sindrom Down	27
Tabel 7.1	Perbedaan tingkat pencapaian perkembangan anak dengan Sindrom Down dan anak sehat.....	62
Tabel 7.2	Perbandingan perkembangan bahasa anak Sindrom Down dan anak dengan perkembangan normal.....	67
Tabel 7.3	Perbandingan perkembangan motorik anak Sindrom Down dan anak dengan perkembangan normal.	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Susunan kromosom trisomi 21	2
Gambar 1.2	Hubungan kejadian Sindrom Down dengan usia ibu saat hamil.	4
Gambar 2.1	Translokasi kromosom 21	7
Gambar 3.1	Proses meiosis (a) Proses meiosis normal, (b) Terjadi kesalahan pada meiosis I, (c) Terjadi kesalahan pada meiosis II	18
Gambar 5.1	<i>Brushfield spots</i>	38
Gambar 6.1	Cara mengukur lingkar kepala dan ubun-ubun besar	46
Gambar 6.2	Grafik berat badan menurut umur untuk anak laki-laki Sindrom Down usia 0-36 bulan. .	47
Gambar 6.3	Grafik panjang/tinggi badan menurut umur untuk anak laki-laki Sindrom Down usia 0-36 bulan.	48
Gambar 6.4	Grafik lingkar kepala menurut umur untuk anak laki-laki Sindrom Down usia 0-36 bulan.	49

Gambar 6.5	Grafik berat badan terhadap panjang atau tinggi badan untuk anak laki-laki Sindrom Down usia 0-36 bulan.....	50
Gambar 6.6	Grafik berat badan terhadap umur untuk anak perempuan Sindrom Down usia 0-36 bulan.	51
Gambar 6.7	Grafik panjang atau tinggi badan terhadap umur untuk anak perempuan Sindrom Down usia 0-36 bulan.	52
Gambar 6.8	Grafik lingkaran kepala terhadap umur untuk anak perempuan Sindrom Down usia 0-36 bulan.	53
Gambar 6.9	Grafik berat badan terhadap panjang atau tinggi badan untuk anak perempuan Sindrom Down usia 0-36 bulan.	54
Gambar 6.10	Grafik berat badan terhadap umur untuk anak laki-laki Sindrom Down usia 2-20 tahun....	55
Gambar 6.11	Grafik tinggi badan terhadap umur untuk anak laki-laki Sindrom Down usia 2-20 tahun....	56
Gambar 6.12	Grafik lingkaran kepala terhadap umur untuk anak laki-laki Sindrom Down usia 2-20 tahun....	57
Gambar 6.13	Grafik berat badan terhadap umur untuk anak perempuan Sindrom Down usia 2-20 tahun..	58
Gambar 6.14	Grafik tinggi badan terhadap umur untuk anak perempuan Sindrom Down usia 2-20 tahun.....	59
Gambar 6.15	Grafik lingkaran kepala terhadap umur untuk anak perempuan Sindrom Down usia 2-20 tahun.....	60
Gambar 8.1	Anak Sindrom Down tanpa plat stimulasi (kiri); Anak yang sama dengan plat stimulasi (kanan) ..	82
Gambar 8.2	Gambar skematik anak dengan otot oral fasial hipotonus dan lidah protrusi (kiri); Gambar skematik anak dengan otot oral fasial hipotonus yang diberi plat stimulasi (kanan)....	83

BAB 1

MENGENAL SINDROM DOWN

1.1 DEFINISI SINDROM DOWN

Sindrom Down (SD) merupakan suatu kelainan genetik yang paling sering terjadi dan paling mudah diidentifikasi. SD atau yang lebih dikenal sebagai kelainan genetik trisomi, di mana terdapat tambahan kromosom pada kromosom 21. Kromosom ekstra tersebut menyebabkan jumlah protein tertentu juga berlebih sehingga mengganggu pertumbuhan normal dari tubuh dan menyebabkan perubahan perkembangan otak yang sudah tertata sebelumnya.¹ Selain itu, kelainan tersebut dapat menyebabkan keterlambatan perkembangan fisik, ketidakmampuan belajar, penyakit jantung, bahkan kanker darah/leukemia.^{2,3} Kelainan ini sama sekali tidak berhubungan dengan ras, negara, agama, maupun status sosial ekonomi.^{1,4,5}



Gambar 1.1 Susunan kromosom trisomi 21. Ekstra materi genetik inilah yang menyebabkan banyak karakteristik fisik dan masalah kesehatan pada anak dengan Sindrom Down. (Sumber: Evans-Martin FF, 2009)

1.2 SEJARAH SINGKAT SINDROM DOWN

Pada tahun 1866, John Langdon Down, seorang dokter berkewarganegaraan Inggris, menulis sebuah esai berjudul *“Observation on an ethnic classification of idiots”* di mana ia mendeskripsikan sekelompok anak dengan penampakan umum yang berbeda dari anak lain yang mengalami retardasi mental dan selanjutnya disebut sebagai *mongolism* atau *mongolia idiocy*. Istilah ini dibuat berdasarkan persepsi bahwa anak-anak tersebut mempunyai karakteristik wajah yaitu berupa lipatan epicantus yang sama dengan ras Blumenbach di Mongolia.^{1,5,6}

Dengan berkembangnya penemuan teknik pemeriksaan kariotipe, pada tahun 1959, Profesor Jerome Lejeune menemukan bahwa SD disebabkan oleh ekstra kromosom pada kromosom 21 yang selanjutnya disebut sebagai trisomi 21.^{5,6}

Pada tahun 1961, 19 orang peneliti genetik merekomendasikan pada majalah *The Lancet* agar nama yang memalukan dan mempunyai konotasi negatif tersebut diganti. *The Lancet* lalu menggunakan nama *Down's Syndrome*. Pada tahun 1965, WHO secara resmi menghentikan penggunaan istilah *mongolism* atas permintaan delegasi dari Mongol.⁶

Pada tahun 1975, the United States National Institute of Health merekomendasikan untuk menghilangkan tanda (') karena pemberi nama bukanlah pemilik dari kelainan tersebut. Oleh sebab itu, sejak saat itu hingga sekarang, istilah yang digunakan yaitu *Down Syndrome*.⁶

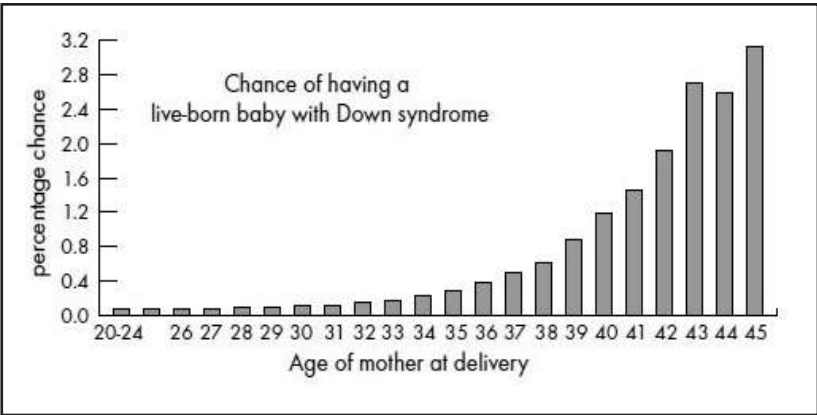
1.3 INSIDEN SINDROM DOWN

Insiden kejadian SD diperkirakan 1 di antara 800-1000 kelahiran. Frekuensi kejadian SD di Indonesia adalah 1 dalam 600 kelahiran hidup. Di seluruh dunia, prevalensi keseluruhan adalah 10 SD per 10.000 kelahiran hidup, meskipun dalam tahun terakhir angka ini telah meningkat. Insiden penderita SD dilaporkan meningkat di Finlandia yakni sebesar 1/364 kelahiran, Dubai 1/449, dan Belanda 1/625.⁷⁻⁹ Prevalensi SD tergantung pada beberapa variabel sosial-budaya.¹⁰

Di beberapa negara di mana aborsi merupakan tindakan ilegal seperti Irlandia dan Uni Emirat Arab, prevalensi SD lebih tinggi. Sebaliknya, di Prancis, prevalensi SD rendah. Hal ini mungkin disebabkan karena persentase penghentian kehamilan yang tinggi pada anak dengan terdeteksi SD. Di Belanda, data terbaru dari prevalensi SD adalah 16 per 10.000 kelahiran hidup. Di Inggris, prevalensi kehamilan bayi dengan SD telah meningkat secara signifikan, namun belum ada perubahan secara keseluruhan prevalensi kelahiran hidup dari SD.¹⁰

Usia ibu saat hamil memengaruhi risiko melahirkan anak dengan SD. Semakin meningkat usia ibu saat kehamilan, semakin besar risiko melahirkan anak dengan SD.^{10,11} Pada saat usia ibu 20-24 tahun, risiko kejadian SD yaitu 1:1490, usia 40 tahun sekitar 1:106,

dan pada usia 49 tahun sekitar 1:11 kelahiran. Walaupun demikian, sekitar 80% anak dengan SD lahir dari ibu yang berusia kurang dari 35 tahun karena usia tersebut merupakan kelompok usia subur.^{1,4,5,12}



Gambar 1.2 Hubungan kejadian Sindrom Down dengan usia ibu saat hamil.
(Sumber: Stewart KB, 2007)

Tabel 1.1 Angka kejadian Sindrom Down berkaitan dengan usia ibu saat kehamilan

Usia Ibu Melahirkan (tahun)	Peluang Melahirkan Bayi Sindrom Down	Usia Ibu Melahirkan (tahun)	Peluang Melahirkan Bayi Sindrom Down
20-24	1:1411	35	1:338
25	1:1383	36	1:259
26	1:1187	37	1:201
27	1:1235	38	1:162
28	1:1147	39	1:113
29	1:1002	40	1:84
30	1:959	41	1:69
31	1:837	42	1:52
32	1:695	43	1:38
33	1:589	44	1:37
34	1:430	45	1:32

(Sumber: Stewart KB, 2007)

Didapatkan peningkatan angka kejadian sindrom down seiring dengan pertambahan usia ibu saat hamil (Sumber: Stewart KB, 2007).

BAB 2

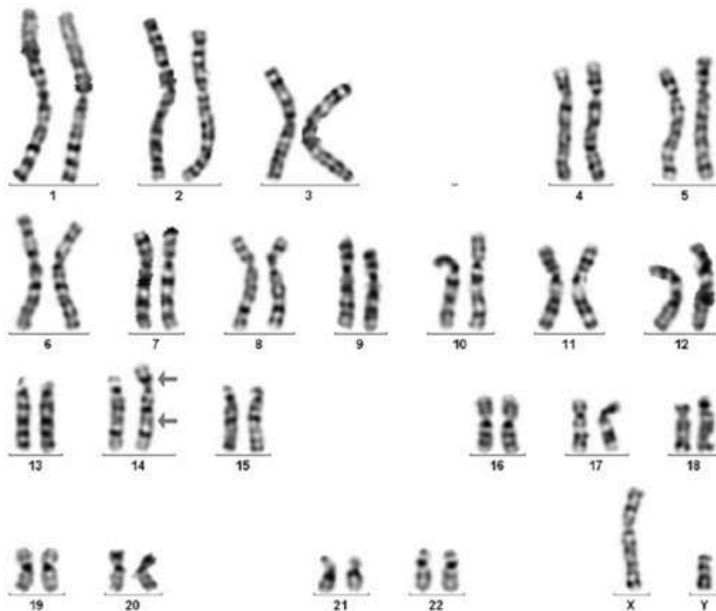
KLASIFIKASI, ETIOLOGI, DAN FAKTOR RISIKO SINDROM DOWN

2.1 KLASIFIKASI SINDROM DOWN

Berdasarkan kelainan struktur dan jumlah kromosom, Sindrom Down terbagi menjadi 3 jenis, yaitu:

1. Trisomi 21 klasik adalah bentuk kelainan yang paling sering terjadi pada penderita Sindrom Down, di mana terdapat tambahan kromosom pada kromosom 21. Angka kejadian trisomi 21 klasik ini sekitar 94% dari semua penderita Sindrom Down.
2. Translokasi adalah suatu keadaan di mana tambahan kromosom 21 melepaskan diri pada saat pembelahan sel dan menempel pada kromosom yang lainnya. Kromosom 21 ini dapat menempel dengan kromosom 13, 14, 15, dan 22. Ini terjadi sekitar 3-4% dari seluruh penderita Sindrom Down. Pada beberapa kasus, translokasi Sindrom Down ini dapat diturunkan dari orang tua kepada anaknya. Gejala yang ditimbulkan dari translokasi ini hampir sama dengan gejala yang ditimbulkan oleh trisomi 21.

3. Mosaik adalah bentuk kelainan yang paling jarang terjadi, di mana hanya beberapa sel saja yang memiliki kelebihan kromosom 21 (trisomi 21). Bayi yang lahir dengan Sindrom Down mosaik akan memiliki gambaran klinis dan masalah kesehatan yang lebih ringan dibandingkan bayi yang lahir dengan Sindrom Down trisomi 21 klasik dan translokasi. Trisomi 21 mosaik hanya mengenai sekitar 2-4% dari penderita Sindrom Down.¹³



46, XY, t(14;21) (q10;q10)

Gambar 2.1 Translokasi kromosom 21. Translokasi kromosom 21 dapat memicu timbulnya Sindrom Down. (Sumber: Sommer CA, Silva H, 2008)

2.2 ETIOLOGI SINDROM DOWN

Hingga saat ini belum diketahui pasti penyebab Sindrom Down. Namun, diketahui bahwa kegagalan dalam pembelahan sel inti yang terjadi pada saat pembuahan dapat menjadi salah satu penyebab yang sering dikemukakan dan penyebab ini tidak berkaitan dengan apa

yang dilakukan ibu selama kehamilan. Sindrom Down terjadi karena kelainan susunan kromosom ke-21, dari 23 kromosom manusia. Pada manusia normal, 23 kromosom tersebut berpasang-pasangan hingga berjumlah 46. Pada penderita Sindrom Down, kromosom 21 tersebut berjumlah tiga (trisomi), sehingga total menjadi 47 kromosom.^{2,3}

Kelebihan satu salinan kromosom 21 di dalam genom dapat berupa kromosom bebas yaitu trisomi 21 murni, bagian dari fusi translokasi Robertsonian yaitu fusi kromosom 21 dengan kromosom akrosentrik lain, ataupun dalam jumlah yang sedikit sebagai bagian dari translokasi resiprokal yaitu timbal balik dengan kromosom lain.^{3,14,15}

Selain *nondisjunction*, penyebab lain dari Sindrom Down adalah *anaphase lag*, yaitu kegagalan dari kromosom atau kromatid untuk bergabung ke salah satu nukleus anak yang terbentuk pada pembelahan sel, sebagai akibat dari terlambatnya perpindahan atau pergerakan selama anafase. Kromosom yang tidak masuk ke nukleus sel anak akan menghilang. Ini dapat terjadi pada saat meiosis ataupun mitosis.^{3,14,15}

Hall menuliskan bahwa Sindrom Down disebabkan oleh adanya kromosom ekstra pada pasangan kromosom ke 21, yang dapat mengambil bentuk salah satu di antara 4 pola, yaitu trisomi, translokasi, mosaik, dan duplikasi.

Trisomi 21 (47, XX, +21) merupakan bentuk Sindrom Down yang paling umum, meliputi 95% dari semua kasus, yang disebabkan oleh kesalahan dalam pembelahan sel sehingga terdapat 3 buah kromosom 21 pada seluruh sel tubuh. Tipe ini sebenarnya tidak diwariskan walaupun peluang untuk mendapat anak lain dengan Sindrom Down meningkat menjadi 1 banding 100 pada populasi umum.^{1,2,6}

Translokasi Robertsonian atau Sindrom Down familial, meliputi 3-4% dari seluruh kasus, di mana lengan panjang kromosom 21 menempel pada kromosom lain, biasanya kromosom 14 (45, XX, t(14;21q)), atau pada kromosom 21 sendiri dan disebut iso kromosom (45, XX, t(21q,21q)). Pada tipe ini salah satu dari orang tua akan

membawa materi kromosom dengan urutan yang tidak lazim sehingga diperlukan konseling genetik.^{1,2,6}

Mosaik (46, XX atau 47, XX+21) merupakan bentuk yang jarang di mana hanya terjadi sekitar 1-2% saja. Pada bentuk ini, terdapat sel yang mengandung kromosom ekstra dan ada yang tidak. Semakin sedikit sel yang terpengaruh, semakin kecil derajat gangguan yang ditimbulkan. Duplikasi bagian dari kromosom 21 (46, XX, dup(21q)) merupakan bentuk yang sangat jarang. Duplikasi ini akan menyebabkan bertambahnya gen pada kromosom 21.^{1,2,6}

2.3 FAKTOR RISIKO SINDROM DOWN

Pada Sindrom Down, trisomi 21 dapat terjadi tidak hanya pada saat meiosis pada waktu pembentukan gamet, tetapi juga saat mitosis awal dalam perkembangan zigot. Oosit primer yang perkembangannya terhenti pada saat profase meiosis I, tidak berubah pada tahap tersebut sampai terjadi ovulasi. Di antara waktu tersebut, oosit mengalami *non-disjunction*.^{2,14}

Pada Sindrom Down, meiosis I menghasilkan ovum yang mengandung 21 autosom dan apabila dibuahi oleh spermatozoa normal yang membawa autosom 21, maka terbentuk zigot trisomi 21. *Nondisjunction* ini dapat disebabkan oleh beberapa hal, yaitu:

1. Infeksi virus. Rubela merupakan salah satu jenis infeksi virus tersering pada prenatal yang bersifat teratogen lingkungan yang dapat memengaruhi embriogenesis dan mutasi gen sehingga menyebabkan perubahan jumlah maupun struktur kromosom.
2. Radiasi
Radiasi merupakan salah satu penyebab dari *nondisjunctinal* pada Sindrom Down. Sekitar 30% ibu yang melahirkan anak dengan Sindrom Down pernah mengalami radiasi di daerah perut sebelum terjadinya konsepsi. Kecelakaan reaktor atom Chernobyl pada tahun 1986 dikatakan merupakan penyebab beberapa kejadian Sindrom Down di Berlin.
3. Penuaan sel telur. Peningkatan usia ibu berpengaruh terhadap kualitas sel telur. Sel telur akan menjadi kurang baik dan pada saat

terjadi pembuahan oleh spermatozoa, sel telur akan mengalami kesalahan dalam pembelahan. Sel telur wanita telah dibentuk pada saat masih dalam kandungan yang akan dimatangkan satu per satu setiap bulan pada saat wanita tersebut mengalami menstruasi. Pada saat wanita memasuki usia tua, kondisi sel telur tersebut terkadang menjadi kurang baik, sehingga pada saat dibuahi oleh spermatozoa, sel benih ini mengalami pembelahan yang salah. Proses selanjutnya disebabkan oleh keterlambatan pembuahan akibat penurunan frekuensi bersenggama pada pasangan tua. Faktor selanjutnya disebabkan oleh penuaan sel spermatozoa laki-laki dan gangguan pematangan sel sperma itu sendiri di dalam epididimis yang akan berefek pada gangguan motilitas sel sperma itu sendiri juga dapat berperan dalam efek ekstra kromosom 21 yang berasal dari ayah.

4. Usia ibu. Wanita dengan usia lebih dari 35 tahun lebih berisiko melahirkan bayi dengan Sindrom Down dibandingkan dengan ibu usia muda (kurang dari 35 tahun). Angka kejadian Sindrom Down dengan usia ibu 35 tahun, sebesar 1 dalam 400 kelahiran. Sedangkan ibu dengan umur kurang dari 30 tahun, sebesar kurang dari 1 dalam 1000 kelahiran. Perubahan endokrin seperti peningkatan sekresi androgen, penurunan kadar hidroepiandrosteron, penurunan konsentrasi estradiol sistemik, perubahan konsentrasi reseptor hormon, peningkatan hormon LH (*Luteinizing Hormone*) dan FSH (*Follicular Stimulating Hormone*) secara mendadak pada saat sebelum dan selama menopause, dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya *nondisjunction*.^{2,14}

Kelebihan satu salinan kromosom 21 di dalam genom dapat berupa kromosom bebas yaitu trisomi 21 murni, bagian dari fusi translokasi Robertsonian yaitu fusi kromosom 21 dengan kromosom akrosentrik lain, ataupun dalam jumlah yang sedikit sebagai bagian dari translokasi resiprokal yaitu timbal balik dengan kromosom lain.¹⁵⁻¹⁷

Selain *nondisjunction*, penyebab lain dari Sindrom Down adalah *anaphase lag* yang merupakan kegagalan dari kromosom

atau kromatid untuk bergabung ke salah satu nukleus anak yang terbentuk pada pembelahan sel sebagai akibat dari terlambatnya perpindahan atau pergerakan selama anafase. Kromosom yang tidak masuk ke nukleus sel anak akan menghilang. Ini dapat terjadi pada saat meiosis ataupun mitosis.¹⁵⁻¹⁷

2.4 KARAKTERISTIK FISIK ANAK SINDROM DOWN

Anak Sindrom Down dapat dikenali dari karakteristik fisiknya. Beberapa karakteristik fisik khusus, meliputi:

- bentuk kepala yang relatif lebih kecil dibandingkan dengan orang normal (*microcephaly*) dengan area datar di bagian tengkuk.
- ubun-ubun berukuran lebih besar dan menutup lebih lambat (rata-rata usia 2 tahun).
- bentuk mata sipit dengan sudut bagian tengah membentuk lipatan (*epicanthal folds*).
- bentuk mulut yang kecil dengan lidah besar (*macroglossia*) sehingga tampak menonjol keluar.
- saluran telinga bisa lebih kecil sehingga mudah buntu dan dapat menyebabkan gangguan pendengaran jika tidak diterapi.
- garis telapak tangan yang melintang lurus/horizontal (*simian crease*)
- penurunan tonus otot (*hypotonia*)
- jembatan hidung datar (*depressed nasal bridge*), cuping hidung dan jalan napas lebih kecil sehingga anak Sindrom Down mudah mengalami hidung buntu.
- tubuh pendek. Kebanyakan orang dengan Sindrom Down tidak mencapai tinggi dewasa rata-rata.
- dagu kecil (*micrognathia*)
- gigi geligi kecil (*microdontia*), muncul lebih lambat dalam urutan yang tidak sebagaimana mestinya.
- spot putih di iris mata (*Brushfield spots*).¹⁸⁻²⁰

Sementara itu, Epstein (1991) mendapatkan sebanyak 50-120 karakteristik fisik yang digolongkan sebagai Sindrom Down seperti yang tercantum dalam tabel berikut.²¹

Tabel 2.1 Karakteristik fisik yang dapat dijumpai pada Sindrom Down

Lokasi	Karakteristik	Frekuensi (%)
Kepala	Brakisefali	75
Mata	Oblique palpebral fissure	85-98
	Lipatan epicantus	57-79
	Brushfield spot	35-75
Hidung	Jembatan hidung rata	83-87
Telinga	Kecil, letak rendah	34-43
Mulut	Kecil, selalu terbuka	40-65
	Sudut bibir ke bawah	84
	Lidah besar	38-58
	Lidah menjulur keluar	22
Leher	Pendek	70
	Lipatan kulit	60-87
Dada	Kelainan iga no 12	15-26
	Pectus excavatum	14-18
	Pectus carinatum	6-11
Abdomen	Hernia umbilikal	89
Ekstremitas	Tangan lebar, jari pendek	38-61
	Simian crease	57-60
	Jari manis pendek	51
	Jari manis tertekuk ke dalam	43-51
	Syndactily	10
	Jarak antar jari lebar	64-96

(Sumber: Epstein CJ, 1990)

Bentuk mata yang khas dengan adanya lipatan kecil yang menutupi sudut bagian dalam mata inilah yang membuat John Langdon Down menamakannya dengan istilah "*mongolism*". Istilah ini kemudian dinilai tidak pantas dan diganti dengan Sindrom Down pada tahun 1961.¹⁸⁻²⁰

BAB 3

KELAINAN KROMOSOM DAN GEN PADA SINDROM DOWN

3.1 KELAINAN KROMOSOM SINDROM DOWN

Kromosom adalah struktur seperti benang yang terdiri atas DNA dan protein lain. Kromosom-kromosom ini ada pada setiap sel tubuh dan membawa informasi genetik yang diperlukan oleh sel untuk berkembang. Gen adalah unit informasi yang dikodekan dalam DNA. Sel manusia normal memiliki 46 kromosom yang dapat disusun dalam 23 pasang. Dari 23 pasang, 22 pasang kromosom ini sama baik pria maupun wanita yang disebut dengan autosom. Pasangan kromosom ke-23 adalah kromosom kelamin (X dan Y). Setiap anggota dari sepasang kromosom membawa informasi yang sama, yang berarti bahwa gen yang sama berada di daerah yang sama pada kromosom. Namun, variasi gen (alel) mungkin dapat terjadi. Contoh yaitu informasi genetik untuk warna mata disebut gen, dan variasi untuk biru, hijau, dan lain-lain disebut alel.^{2,13}

Terdapat dua cara pembelahan sel pada manusia. Pertama adalah pembelahan sel biasa yang disebut mitosis. Dengan cara ini, satu sel membelah menjadi dua sel yang memiliki jumlah dan tipe kromosom yang sama persis dengan kromosom sel induk. Kedua adalah pembelahan sel yang terjadi dalam ovarium dan testis yang disebut sebagai meiosis. Pembelahan ini terdiri dari satu sel yang membelah menjadi dua, dengan jumlah kromosom setengah dari jumlah kromosom sel induk. Jadi, normalnya sel telur dan sel sperma hanya memiliki 23 kromosom, bukan 46.^{2,13}

Terdapat banyak kesalahan yang dapat terjadi selama proses pembelahan sel. Pada meiosis, beberapa pasang kromosom membelah diri dan berpisah ke tempat yang berbeda, peristiwa ini disebut disjungsi. Namun, kadang-kadang salah satu pasang sel tidak membelah, dan seluruhnya pergi ke satu lokasi. Ini berarti bahwa dalam sel-sel yang dihasilkan, seseorang akan memiliki 24 kromosom dan yang lain hanya akan memiliki 22 kromosom. Peristiwa kecelakaan ini disebut dengan *nondisjunction* dan dapat terjadi pada meiosis I atau II (lebih sering terjadi pada meiosis I). Jika sperma atau sel telur dengan jumlah kromosom yang abnormal menyatu dengan pasangan normal, sel telur yang dibuahi akan memiliki jumlah kromosom yang abnormal.^{2,22} Kelainan kromosom Sindrom Down didapatkan sebesar 8% pada kelahiran yang menyebabkan sekitar 50% aborsi terjadi pada trimester pertama, 5% lahir mati, dan 7% kematian neonatus. Kelainan kromosom yang masih memungkinkan janin hidup tetapi menimbulkan morbiditas berat terjadi pada 0,65% neonatus. Kelainan kromosom dapat terjadi baik pada jumlah maupun strukturnya.²²

3.2 KELAINAN JUMLAH KROMOSOM (ANEUPLOIDI)

Jumlah kromosom pada manusia adalah 44 autosom, tersusun dalam pasangan yang diberi nomor dari 1 hingga 22, dan satu pasang kromosom seks. Aneuploidi adalah keadaan di mana seseorang kehilangan satu kromosom (monosomi) atau memiliki lebih dari dua kromosom (trisomi).^{2,22}

1. Trisomi

Kelainan jumlah paling sering disebabkan oleh *nondisjunction*, yaitu kromosom berpasangan dengan benar, tetapi gagal memisah sewaktu meiosis. Risiko *nondisjunction* meningkat seiring usia ibu. Trisomi 16 dilaporkan menyebabkan 16% kematian trimester pertama, namun kelainan ini belum pernah dijumpai pada kehamilan akhir. Aneuploidi yang memungkinkan kelangsungan hidup melewati trimester pertama adalah trisomi 13, 18, dan 21.

Trisomi 21 disebut juga Sindrom Down, terjadi pada 1 dari 800 hingga 1000 neonatus. Hampir 95% kasus Sindrom Down terjadi akibat *nondisjunction* kromosom 21 ibu. Trisomi 18 juga dikenal sebagai Sindrom Edward dan terjadi pada 1 dari 8000 neonatus. Orang dengan sindrom Edward akan mengalami disabilitas intelektual berat dan menyebabkan terjadinya kelainan pada beberapa bagian tubuh. Trisomi 13 juga dikenal sebagai sindrom Patau dan terjadi pada sekitar 1 dari 20.000 kelahiran. Beberapa penderita trisomi 13 akan mengalami disabilitas intelektual berat.

2. Monosomi

Monosomi hampir selalu menyebabkan kematian, kecuali monosomi X yang juga dikenal sebagai Sindrom Turner. Sindrom Turner terjadi pada wanita, di mana hanya memiliki satu kromosom seks. Prevalensi kejadian ini adalah 1 dari 2500 kelahiran hidup.

3. Poliploidi

Tambahan kromosom merupakan penyebab sekitar 20% abortus dini dan jarang dijumpai pada kehamilan tahap lanjut. Triploidi adalah kelainan yang tersering.

4. Kromosom Seks Tambahan

Wanita dengan 47,XXX dan pria dengan 47,XXY (juga dikenal dengan Sindrom Klinefelter) cenderung memiliki tubuh yang tinggi tetapi tidak ada pertumbuhan seks sekunder. Baik pada XXX maupun XXY memiliki rerata IQ lebih rendah daripada orang normal. Selain itu, ada juga pria dengan 47,XYY atau

disebut juga dengan Sindrom Jacob yang terjadi pada 1 dari 1000 kelahiran hidup.

3.3 KELAINAN STRUKTUR KROMOSOM

Kelainan struktur kromosom terjadi ketika kerusakan tidak dapat diperbaiki secara benar atau terjadi proses rekombinasi yang salah antara kromosom yang nonhomolog pada tahap meiosis. Kelainan ini dapat disebabkan akibat kesalahan pada saat proses penyatuan yang terjadi saat *crossing over* pada meiosis I.^{2,22}

1. Delesi adalah hilangnya suatu bagian kromosom yang disebabkan karena adanya kesalahan *crossing over* selama meiosis, dan dapat juga disebabkan karena adanya penyakit genetik yang serius. Delesi 4p atau dikenal juga sebagai Sindrom Wolf-Hirschhorn menyebabkan hambatan pertumbuhan janin, hipotonia, penampilan wajah yang khas, disabilitas intelektual berat, dan defek kulit kepala di garis tengah posterior (aplasia kutis).
2. Translokasi adalah suatu keadaan di mana terjadi perpindahan materi kromosom yang satu dengan yang lainnya. Pertukaran ini biasanya tidak disertai dengan hilangnya materi DNA sehingga disebut *balanced translocation*. Namun pada *carrier balanced translocation*, akan memberikan keturunan dengan *unbalanced translocation*, yaitu suatu keadaan di mana perpindahan materi kromosom ini disertai dengan hilangnya materi DNA. Translokasi resiprokal atau segmen ganda adalah tata ulang materi kromosom, ditandai dengan terjadinya pemutusan di dua kromosom yang berbeda. Kemudian terjadi pertukaran fragmen-fragmen sebelum pemutusan tersebut diperbaiki. Translokasi Robertsonian terjadi akibat fusi di sentromer dua kromosom akrosentrik, yaitu kromosom 13, 14, 15, 21, dan 22. Translokasi ini terjadi pada sekitar 1 dari 1000 neonatus.
3. Inversi, terjadi jika terdapat dua pemutusan di kromosom yang sama dan materi genetik yang terletak di antara titik-titik pemutusan tersebut mengalami pembalikan (inversi) sebelum pemutusan diperbaiki. Inversi parasentrik adalah inversi ketika

bahan genetik yang terbalik berasal hanya dari satu lengan dan tidak melibatkan sentromer. Inversi perisentrik terjadi jika pemutusan berlangsung di masing-masing lengan dan melibatkan sentromer.

- 4. Isokromosom yaitu suatu keadaan di mana salah satu lengan kromosom mengalami delesi, kemudian digantikan oleh duplikasi dari lengan yang lainnya, sehingga lengan panjang dan lengan pendek tampak identik.
- 5. Inseri adalah suatu keadaan yang terjadi karena segmen dari salah satu kromosom dimasukkan ke dalam kromosom yang lain.
- 6. Duplikasi yaitu adanya dua salinan salah satu segmen kromosom pada kromosom yang sama.

3.4 MUTASI GENETIK SINDROM DOWN

Sindrom Down dikenal sebagai suatu kelainan genetik yang disebabkan adanya tiga kromosom 21. Berdasarkan pemeriksaan sitogenetik, umumnya Sindrom Down dibedakan atas tiga tipe, yaitu trisomi klasik, translokasi, dan mosaik. Jenis trisomi klasik merupakan tipe yang paling banyak dijumpai. Frekuensi trisomi klasik, translokasi, dan mosaik masing-masing pada penelitian yang dilakukan di Tunisia oleh Chaabouni dkk (1999) di mana frekuensi masing-masing 91,2%, 4%, dan 4,8% dan penelitian lain di India oleh

Tabel 3.1 Analisis kariotipe terhadap 22 kasus Sindrom Down

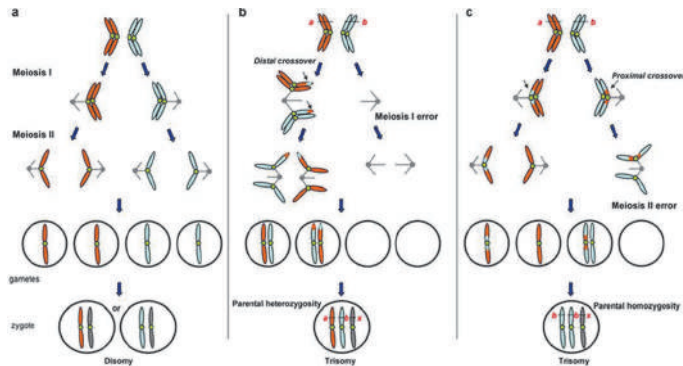
Kariotipe	Bukan Sindrom Down	%
Trisomi 21 regular		
47, XY, +21	12	54.6
47, XX, +21	8	36.4
Translokasi Sindrom Down		
47, XY, +21, rob (21;21) (q10;q10)	1	4.5
Sindrom Down Mosaik		
47, XY, +21/46,XY	1	4.5
Total	22	10220

(Sumber: Belmokhtar F, Belmokhtar R, Kerfouf A, 2016)

Verma dkk (2012) dengan frekuensi masing-masing adalah 91,6%, 4,1% dan 4,1%.^{2,3,13,23-25}

3.5 SINDROM DOWN TRISOMI 21 KLASIK

Pada Sindrom Down, 95% dari semua kasus disebabkan oleh peristiwa ini, satu sel mempunyai dua kromosom 21 sehingga sel telur yang dibuahi akan memiliki tiga kromosom 21. Oleh karena itu, sering disebut dengan nama ilmiah trisomi 21. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa, dalam kasus ini sekitar 90% dari sel-sel yang abnormal adalah sel telur. Penyebab kesalahan *nondisjunction* tidak diketahui, tetapi secara pasti memiliki kaitan dengan usia ibu. Penelitian saat ini bertujuan untuk mencoba menentukan penyebab dan waktu terjadinya peristiwa *nondisjunction*. Pada trisomi 21, kehadiran sebuah gen tambahan menyebabkan ekspresi berlebih dari gen yang terlibat, sehingga meningkatkan produksi produk tertentu. Untuk sebagian besar gen, ekspresi yang berlebihan memiliki pengaruh yang kecil karena adanya mekanisme tubuh yang mengatur gen dan produknya. Akan tetapi, gen yang menyebabkan Sindrom Down tampaknya merupakan suatu pengecualian.²³⁻²⁴



Gambar 3.1 Proses meiosis (a) Proses meiosis normal, (b) Terjadi kesalahan pada meiosis I, (c) Terjadi kesalahan pada meiosis II. Kesalahan proses meiosis menimbulkan mutasi genetik yang memicu terjadinya Sindrom Down. (Sumber: Girirajan S., 2009)

3.6 SINDROM DOWN TRANSLOKASI

Translokasi Robersonian terjadi pada 3-4% dari semua kasus trisomi 21. Dalam kasus ini, dua pembelahan terjadi di kromosom yang terpisah, biasanya pada kromosom 14 dan 21. Ada penataan ulang materi genetik sehingga beberapa dari kromosom 14 digantikan oleh kromosom 21 tambahan (ekstra). Jadi pada saat jumlah kromosom normal, terjadi triplikasi dari kromosom 21. Beberapa anak mungkin hanya terjadi triplikasi pada kromosom 21, bukan pada keseluruhan kromosom, yang biasa disebut dengan trisomi 21 parsial. Translokasi yang dihasilkan dari trisomi 21 mungkin dapat diwariskan, jadi penting untuk memeriksa kromosom orang tua dalam kasus ini untuk melihat apakah anak mungkin memiliki sifat pembawa (*carrier*).^{2,3,13}

Translokasi Robersonian dan isokrosomal atau kromosom cincin merupakan penyebab lain Sindrom Down. Isokromosom adalah istilah yang digunakan untuk mendeskripsikan keadaan di mana dua lengan panjang dan lengan pendek berpisah bersamaan selama perkembangan sperma ovum. Trisomi (kariotipe 47, XX + 21 untuk perempuan dan 47, XY + 21 untuk laki-laki) disebabkan oleh kegagalan kromosom 21 untuk membelah selama perkembangan sperma atau ovum. Pada translokasi Robertsonian yang hanya muncul pada 2-4% dari semua kasus, lengan panjang dari kromosom 21 menempel dengan kromosom lain (biasanya kromosom 14).^{2,3,13}

3.7 SINDROM DOWN MOSAIK

Sisa kasus trisomi 21 adalah karena kejadian mosaik. Orang-orang ini memiliki campuran garis sel, beberapa di antaranya memiliki sejumlah kromosom normal dan lainnya memiliki trisomi 21. Dalam mosaik sel, campuran ini terlihat berbeda dari jenis yang sama. Dalam mosaik jaringan, satu set sel seperti semua sel darah mungkin memiliki kromosom normal dan juga tipe yang lain, seperti semua sel-sel kulit, mungkin memiliki trisomi 21. Proses ini bekerja dengan kesalahan atau kegagalan pembelahan yang muncul setelah fertilisasi pada beberapa titik selama pembelahan sel. Sindrom Down

mosaik memiliki dua jalur keturunan sel yang berkontribusi pada jaringan dan organ pada individu dengan mosaikisme (satu dengan jumlah kromosom normal, dan satu lainnya dengan tambahan pada 21).²

3.8 GEN YANG BERPENGARUH PADA SINDROM DOWN

Hipotesis ketidakseimbangan gen menyatakan bahwa pasien dengan Sindrom Down memiliki jumlah salinan gen pada HSA21 yang meningkat, sehingga menimbulkan peningkatan ekspresi gen. Hipotesis ini mengandung arti bahwa gen atau bagian spesifik dari gen mungkin mengatur fenotip Sindrom Down tertentu. Hipotesis ketidakstabilan perkembangan yang makin kuat menyatakan bahwa dosis dari sejumlah gen trisomi membawa ketidakseimbangan genetik yang menyebabkan dampak besar pada ekspresi dan regulasi dari banyak gen sepanjang genom. Analisis fenotip dilakukan pada individu dengan trisomi sebagian untuk HSA21 teridentifikasi bahwa hanya satu atau beberapa bagian kecil pada kromosom disebut sebagai “*Down Syndrome Critical Regions*” (DSCR), sebuah bagian dengan 3.8–6.5 Mb pada 21q21.22, dengan kira-kira 30 gen yang terkait pada mayoritas fenotip pada Sindrom Down. Sebelumnya, sebuah bagian dari 1.6 sampai 2.5 Mb dikenali sebagai penyebab untuk fenotip Sindrom Down. Bagian dari 21q22 diketahui berpengaruh pada beberapa fenotip termasuk abnormalitas kepala wajah, penyakit jantung bawaan, klinodaktili pada jari kelima, dan retardasi mental.^{25,28}

Peranan penting *Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase* (DYRK1A), *regulator of calcineurin 1* (RCAN1), dan *Down Syndrome Cell Adhesion Molecule* (DSCAM) dalam perkembangan otak dan telah diidentifikasi sebagai gen kandidat terhadap peningkatan risiko dari penyakit jantung bawaan pada individu dengan Sindrom Down. DSCAM merupakan faktor penting pada diferensiasi neural, pedoman akson, dan penetapan dari jaringan saraf dan diduga bahwa gangguan dari proses-proses ini berkontribusi pada fenotip neurokognitif Sindrom Down.²⁹

Transkripsi dari gen trisomi meningkat sekitar 50% dari variasi sel dan jaringan. Peningkatan ekspresi tersebut dapat mengganggu fungsi sel yang berdiferensiasi pada peningkatan ekspresi dan sebagai penentuan mekanisme ekspresi berlebihan gen-gen yang berkontribusi pada fenotip Sindrom Down. Ekspresi berlebihan gen tidak hanya memengaruhi perkembangan dan fungsi sel, namun juga memengaruhi sel di sekitarnya, yang menyebabkan perkembangan yang menyimpang sebagai dampak sekunder dari trisomi. Sedikit bagian dari kromosom 21 yang sebenarnya benar-benar perlu ditriplikasi untuk membuat efek pada Sindrom Down, yang disebut sebagai *Down's Syndrome Critical Region*. Namun, area ini bukan merupakan satu daerah yang kecil, tetapi beberapa daerah yang kemungkinan besar tidak selalu berdampingan. Kromosom 21 mungkin benar-benar memegang 200-250 gen (menjadi kromosom yang terkecil dalam hal jumlah gen), tetapi diperkirakan bahwa hanya beberapa persen saja yang mengakibatkan ciri-ciri pada Sindrom Down.^{28,29}

Adanya *Down's Syndrome Critical Region* (DSCR) sebuah segmen kecil pada kromosom 21 yang mengandung gen-gen yang bertanggung jawab pada ciri-ciri utama Sindrom Down, telah mendominasi penelitian Sindrom Down pada tiga dekade terakhir. Gen-gen yang terdapat pada daerah 5,4 Mb ini dikelompokkan menjadi DSCR1 dan DSCR2.^{28,29} Menurut Davies dkk (2006) DSCR1 yang sekarang diberi nama *Regulator of Calcineurin 1* (RCAN1) diekspresikan berlebih dalam otak fetus Sindrom Down dan berinteraksi secara fisik dan fungsional dengan kalsineurin A, sebuah katalitik subunit dari kalsium/*calmodulin-dependent protein phosphatase*.³⁰ Patterson D pada tahun 2007 mengatakan bahwa RCAN1 yang banyak diekspresikan di otak dan jantung menunjukkan bahwa ekspresi berlebih tersebut berhubungan dengan patogenesis Sindrom Down, terutama retardasi mental dan/atau kelainan jantung.²⁸ Sementara itu, Korbel pada tahun 2009 mengungkapkan bahwa DSCR2 lebih banyak diekspresikan pada semua jaringan dan sel yang berproliferasi, seperti jaringan fetus, testis, dan sel kanker.²⁹

Gen yang mungkin terlibat dalam terjadinya Sindrom Down meliputi:^{3,28-30}

- a. *Superoxide Dismutase* (SOD1) – ekspresi berlebih yang menyebabkan penuaan dini dan menurunnya fungsi sistem imun. Gen ini berperan dalam demensia tipe Alzheimer.
- b. COL6A1 – ekspresi berlebih yang menyebabkan cacat jantung.
- c. ETS2 – ekspresi berlebih yang menyebabkan kelainan tulang (abnormalitas skeletal).
- d. CAF1A – ekspresi berlebih yang dapat merusak sintesis DNA.
- e. *Cystathione Beta Synthase* (CBS) – ekspresi berlebih yang menyebabkan gangguan metabolisme dan perbaikan DNA.
- f. DYRK – ekspresi berlebih yang menyebabkan retardasi mental.
- g. CRYA1 – ekspresi berlebih yang menyebabkan katarak.
- h. GART – ekspresi berlebih yang menyebabkan gangguan sintesis dan perbaikan DNA.
- i. IFNAR – gen yang mengekspresikan interferon, ekspresi berlebih yang dapat mengganggu sistem kekebalan tubuh dan sistem organ lainnya.

Gen lainnya yang mungkin juga terlibat, di antaranya APP, GLUR5, S100B, TAM, PFKL, dan beberapa gen lainnya. Sekali lagi, penting untuk diketahui bahwa belum ada gen yang sepenuhnya terkait dengan setiap karakteristik yang berhubungan dengan Sindrom Down.²⁸

BAB 4

SKRINING DAN DIAGNOSIS SINDROM DOWN

4.1 SKRINING DAN DIAGNOSIS SINDROM DOWN

Singh dkk (2004), menyarankan dilakukan skrining untuk Sindrom Down pada ibu hamil yang mempunyai risiko tinggi yaitu ibu hamil berusia tua. Skrining dapat dilakukan dengan cara noninvasif, yaitu melalui *triple*, *quad*, *AFP/free beta*, dan *nuchal translucency screening test*. Skrining yang positif harus ditindaklanjuti dengan usaha untuk menegakkan diagnosis prenatal dengan menggunakan cara yang lebih invasif, yaitu *Chorionic Villous Sampling*, *Amniocentesis*, atau *Percutaneous Umbilical Blood Sampling*. Sementara diagnosis Sindrom Down postnatal, dilakukan berdasarkan identifikasi karakteristik fisik yang sering dijumpai pada bayi baru lahir dengan Sindrom Down dan dikonfirmasi dengan analisis kromosom.^{1,5,31}

4.2 DIAGNOSIS PRENATAL

Prevalensi hasil konsepsi mempunyai kelainan, yaitu sekitar 8%. Hal ini merupakan indikasi untuk dilakukan tes diagnosis prenatal invasif yang saat ini masih merupakan standar baku. Diagnosis prenatal pada kehamilan risiko tinggi dapat mengurangi penurunan terjadinya Sindrom Down melalui amniosintesis dan *Chorion Villus Sampling* (CVS).³²

Tes skrining pada trimester I (*nuchal translucency*, free β -hCG dan PAPP-A) dan triple test pada trimester II (α Feto Protein, Unconjugated Estradiol 3 dan β -hCG) merupakan metode yang sering dipakai untuk skrining kelainan kromosom. Prosedur standar (*gold standard*) untuk diagnosis prenatal adalah dengan *fetal karyotyping* pada wanita hamil. Diagnosis definitif ini membutuhkan pemeriksaan invasif yaitu CVS atau amniosintesis. Terdapat beberapa assay molekuler seperti *Fluorescent in situ Hybridization* (FISH), *Quantitative Fluorescence PCR* (QF-PCR), dan *MLPA Multiplex Probe Ligation Assay* (MLPA) yang juga dapat digunakan untuk diagnosis prenatal.^{33,34}

Amniosintesis dilakukan dengan mengambil sampel air ketuban yang kemudian diuji untuk menganalisis kromosom janin. Pada trimester II (minggu ke 14-20 kehamilan), cara tersebut merupakan teknik invasif yang paling umum digunakan karena lebih aman dan lebih mudah (dibandingkan dengan amniosintesis pada trimester I dan CVS), terpercaya, dan akurat dari segi sitogenetik serta biaya yang relatif murah daripada metode skrining yang lain. Komplikasi amniosintesis berkisar antara 0,5-2,2%. Amniosintesis dan CVS cukup dapat diandalkan tetapi memberikan risiko keguguran sekitar 0,5-1%. CVS dilakukan dengan mengambil sampel sel dari plasenta. Sampel tersebut akan diuji untuk melihat kromosom janin. Teknik ini dilakukan pada kehamilan minggu kesembilan hingga empat belas.^{33,34} Berdasarkan tanda klinis seperti adanya tulang hidung yang kecil atau bahkan tidak ada, ventrikel yang besar, dan leher yang tebal, risiko untuk janin Sindrom Down dapat diidentifikasi melalui USG pada minggu gestasional ke 14 sampai 24. Peningkatan

translusensi leher janin mengindikasikan peningkatan risiko dari Sindrom Down.³⁴

Metode FISH dari nukleus interfase merupakan metode yang paling sering digunakan dengan menggunakan HSA21 spesifik atau seluruh HSA21. Metode lain yang sering digunakan di beberapa negara yaitu QFPCR, di mana tanda polimorfik DNA (mikrosatelit) pada HSA21 digunakan untuk menentukan keberadaan dari tiga alel berbeda. Metode ini mengandalkan tanda informatif dan ketersediaan DNA. Diagnosis cepat dengan metode berdasarkan PCR menggunakan tanda STR polimorfik mungkin menurunkan kesulitan dengan pendekatan konvensional. Penggunaan metode tanda STR dapat mendeteksi trisomi pada 86,67% kasus dengan hanya dua marker.^{34,35} Metode tambahan untuk mengukur jumlah salinan dari urutan DNA termasuk MLPA yang pertama kali dikenalkan pada 2002 sebagai metode dari kuantifikasi relatif di DNA. MLPA memberikan berbagai keuntungan, seperti waktu yang sangat pendek untuk diagnosis (2-4 hari), efektivitas, sederhana, dan harga yang murah. MLPA tidak dapat mengidentifikasi pada plasenta yang sedikit.³⁴

Metode terkini disebut *Paralogous Sequence Quantification* (PSQ), menggunakan urutan paralog untuk kuantifikasi jumlah salinan HSA21. PSQ adalah metode berbasis PCR untuk mendeteksi jumlah kromosom target yang abnormal yang disebut PSQ, berdasarkan penggunaan dari gen paralog. Urutan paralog memiliki derajat tinggi dalam identitas urutan, tetapi akumulasi pengganti nukleotida dalam lokus spesifik. PSQ mudah digunakan, mudah untuk diatur sebagai metode untuk diagnosis pada aneuploidi yang umum dan dapat dilakukan kurang dari 48 jam. Pengurutannya secara kuantitatif digunakan dengan *pyrosequencing*. Perbandingan hibridisasi genomik pada BAC dapat digunakan untuk diagnosis dari trisomi atau monosomi penuh, dan untuk aneuploidi sebagian.^{36,37}

Sensitivitas penanda uji tapis untuk Sindrom Down berkisar antara 61%-67%. Pada ibu yang mengandung fetus dengan SD seringkali didapatkan kadar serum maternal alfa-fetoprotein dan *unconjugated estriol* yang lebih rendah dari normal. Sebaliknya,

kadar serum maternal *beta-human chorionic gonadotropin (beta-hCG)* didapatkan lebih tinggi dari normal. Uji diagnostik prenatal yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan sampel vilus korionik, amniosintesis, dan *percutaneous blood sampling*, dengan tingkat akurasi 98-99%.^{37,38}

4.3 DIAGNOSIS POSTNATAL

Diagnosis Sindrom Down post natal didasarkan pada gabungan gambaran fisis yang khas dan konfirmasi dengan pemeriksaan kariotipe genetik. Seringkali tanda awal yang dapat dijumpai pada neonatus dengan SD adalah hipotoni. Gambaran khas lainnya adalah brakisefal, fisura palpebra yang oblik, jarak antara jari kaki ke-1 dan ke-2 yang agak jauh, jaringan kulit yang longgar di belakang leher, hiperfleksibilitas, *low set ears*, protrusi lidah, *depressed nasal bridge*, lipatan epikantus, bercak Brushfield (titik-titik kecil pada pupil yang letaknya tidak beraturan dan berwarna kontras), jari ke-5 yang pendek dan melengkung, *simian crease*, dan didapatkan tanda-tanda penyakit jantung bawaan.³⁹

Analisis sitogenetik dari kariotipe metafase masih menjadi standar praktis dalam identifikasi, tidak hanya trisomi 21, tetapi segala aneuploidi lainnya dan translokasi yang seimbang. Analisis sitogenetik adalah studi tentang jumlah dan struktur umum dari 46 kromosom, yang juga dikenal sebagai kariotipe. Kromosom dari sel-sel tubuh (biasanya dari sel darah putih) dihitung jumlahnya apakah normal atau tidak, dan struktur kromosom dilihat apakah ada delesi atau duplikasi.^{38,39}

Pengambilan darah pasien diambil dari darah vena/kapiler berheparin. Darah yang telah diambil kemudian diteteskan ke dalam media-media yang berbeda, yaitu RPMI1640, MEM, dan TC199. Proses ini disebut sebagai proses penanaman di mana dibutuhkan waktu sekitar 3-4 hari sebelum proses pemanenan. Pada proses pemanenan dibutuhkan larutan colchicine atau colcemid yang berperan untuk menghentikan proses mitosis (metafase). Proses selanjutnya, yaitu proses pengecatan. Setelah proses pengecatan selesai, preparat dapat

dilihat di bawah mikroskop untuk dinilai apakah ada kelainan kromosom atau tidak.^{39,40}

Indikasi untuk dilakukannya analisis sitogenetik adalah sebagai berikut:^{39,40}

- 1. Gagal tumbuh, keterlambatan perkembangan, perawakan pendek, alat kelamin ambigu, dan disabilitas intelektual
- 2. Lahir mati dan kematian neonatus: insiden kelainan kromosom lebih tinggi pada bayi lahir mati dan bayi yang meninggal tak lama setelah lahir (masing-masing sekitar 10%) dibandingkan kelahiran hidup (0,7%). Analisis sitogenetik mungkin dapat mengidentifikasi penyebab kematian dan memberikan informasi penting untuk diagnosis prenatal pada kehamilan yang mendatang

Analisis sitogenetik direkomendasikan untuk wanita hamil dengan riwayat kehamilan sebelumnya dengan bayi Sindrom Down, pasangan dengan riwayat infertilitas, dan keguguran berulang.³⁸

Tabel 4.1 Teknik umum yang digunakan untuk diagnosis Sindrom Down

	Metode	Deskripsi	Keuntungan	Kerugian
1	Analisis Sitogenetik	Pemberian tanda dengan Giemsa yang dilakukan pada sel janin saat fase metafase pada sel amniosit (ditumbuhkan secara <i>in vitro</i>) atau dari cairan plasenta.	Cocok untuk negara dengan penghasilan rendah di mana klinisi dapat dianggap memiliki kemampuan tinggi dalam diagnosis meskipun tidak adanya layanan laboratoris	Memakan waktu Lemah dalam mendeteksi struktur abnormal karena sel yang membelah spontan lebih padat daripada sel pada kultur <i>in vitro</i> Pada cairan plasenta, kemunculan dari mosaikisme dan sel yang abnormal tidak menjelaskan keadaan dari janin tersebut Kemungkinan untuk hasil yang positif palsu dan negatif palsu

	Metode	Deskripsi	Keuntungan	Kerugian
2	FISH (<i>Fluorescence in situ hybridization</i>)	FISH melibatkan hibridisasi dari urutan DNA tertentu pada kromosom yang terpilih ditandai dengan pewarnaan fluoresen untuk persiapan pada kromosom. Urutan yang telah ditandai menempel pada DNA yang bersangkutan dan dapat dilihat di bawah mikroskop.	Teknik ini menggunakan jumlah yang lebih besar dari nukleus interfase untuk analisis sehingga masalah dari dugaan adanya mosaikisme teratasi.	Perlu waktu yang panjang karena melibatkan persiapan slide, mikroskop fluoresen dan penghitungan titik (30 menit per sampel). FISH tidak dapat membedakan XX dari ibu atau janin.
3	QF-PCR (<i>Quantitative fluorescent-polymerase chain reaction</i>)	Melibatkan amplifikasi dan deteksi STR dengan utamanya yang bertanda dengan fluoresen. Produk ini nantinya terlihat dan dihitung sebagai area puncak dengan panjang tertentu menggunakan pengurut DNA otomatis dengan perangkat lunak untuk gen	Sangat dapat diandalkan dan dapat digunakan kembali Kemungkinan hasil positif dan negatif palsu sangat jarang Kontaminasi maternal sangat mudah dikenali Pendekatan yang lebih cepat karena dapat memberi diagnosis dalam 24 jam.	Ketika menguji sampel abnormal kromosom seks dari wanita XX normal mungkin memberi pola yang tidak dapat dibedakan dengan yang sampel yang memiliki hanya satu X seperti pada sindrom Turner.

	Metode	Deskripsi	Keuntungan	Kerugian
4	PSQ (<i>Paralogous sequence quantification</i>)	PCR berdasarkan metode untuk deteksi jumlah abnormal dari kromosom target dengan menggunakan gen paralelnya.	Model generasi pertama dari uji yang membutuhkan 10 reaksi PCR berbeda per sampel di mana sangat menurunkan sampel dan meningkatkan kemungkinan penanganan kesalahan. Dapat menangani 30-40 sampel per hari dan hasilnya keluar kurang dari 48 jam.	Lebih mahal dibandingkan lainnya
5	MLPA (<i>multiplex probe ligation assay</i>)	MLPA berdasarkan hibridisasi dan PCR. Dibagi menjadi 4 fase: denaturasi, hibridisasi kutub dari urutan target, ligasi kutub, dan amplifikasi dari kutub. Produknya akan dianalisis melalui elektroforesis kapiler	Waktu diagnosis yang sangat pendek (2-4 hari) Biayanya cukup murah	Tidak dapat digunakan saat konsentrasi plasenta rendah dan mosaikisme yang benar-benar ada.

	Metode	Deskripsi	Keuntungan	Kerugian
6	NGS (<i>Next Generation Sequencing</i>)	Contoh dari DNA yang diamplifikasi klonal diurutkan secara parallel. Hal ini memberikan informasi kuantitatif, setiap urutan yang dibaca adalah “tanda urutan” yang menunjukkan sebuah contoh DNA klonal atau sebuah molekul DNA tunggal.	Lama waktu untuk proses, pengurutan, dan interpretasi data pada tangan yang terlatih adalah 5-8 hari	Harga untuk pengurutan adalah \$700 sampai \$1000 per sampel Analisis data yang rumit

(Sumber: Asim A, *et al.*, 2015)

BAB 5

MASALAH KESEHATAN ANAK SINDROM DOWN

Anak dengan Sindrom Down sering disertai dengan kelainan di bidang medis, di antaranya kelainan jantung dan pembuluh darah, hormon, pendengaran, penglihatan, tulang, dan keganasan. Oleh karena itu, untuk mencapai kualitas hidup dan potensi maksimal, diperlukan optimalisasi dengan identifikasi dini dan penanganan multidisipliner dari berbagai bidang disiplin ilmu.⁴²

5.1 MASALAH JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH (KARDIOVASKULAR)

Kelainan jantung bawaan ditemukan pada 40-60% bayi dengan Sindrom Down berupa defek kanal atrioventrikuler komplit (60%), defek septum ventrikel (32%), *Tetralogi of Fallot* (6%), defek septum atrium sekundum (1%), dan *Isolated Mitral Cleft* (1%).⁴¹ Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk mendeteksi adanya kelainan jantung bawaan adalah ekokardiografi. Anak yang lebih muda

(<3 tahun) memiliki kelainan jantung lebih banyak dibandingkan dengan anak yang lebih tua. Beberapa anak bahkan memiliki lebih dari satu kelainan jantung.⁴²

Anak SD dengan kelainan jantung bawaan berat yang stabil secara klinis dapat memberikan gejala berat setelah usia 8 bulan. Insiden dari penyakit jantung bawaan pada bayi yang baru lahir dengan Sindrom Down mencapai 50%. Gangguan endokardium berupa gangguan atrium ventrikel merupakan bentuk paling sering sekitar 40%. Defek septum ventrikel juga muncul pada populasi ini yang memengaruhi sampai 35% dari semua pasien.⁴⁴

Mutasi pada non-HSA21, gen CRELD1 (*Cysteine rich EGF like domain 1*) berperan dalam perkembangan defek septum atrium ventrikel di Sindrom Down. CRELD1, terletak di kromosom 3p25, mengode protein permukaan sel dan berfungsi sebagai molekul penempelan sel serta diekspresikan selama perkembangan jantung. Gen CRELD1 mengandung 11 ekson yang memanjang kira-kira 12kb. Sampai sekarang, dua lokus genetik spesifik untuk defek septum atrium ventrikel telah dikenali. Salah satu lokus berada pada kromosom 1p31-p21, lokus lainnya berada pada kromosom 3p25 dan gen yang terkait adalah CRELD1.⁴⁴

Selain itu, penelitian terbaru menyatakan bahwa terdapat penurunan kejadian hipertensi pada pasien dengan Sindrom Down. Trisomi dari miRNA HSA21 HAS-miR-155 berperan dalam mekanisme ini. HAS-miR-155 bekerja pada satu target alel khusus pada gen reseptor angiotensin tipe II dan berperan dalam penurunan risiko hipertensi.⁴⁵⁻⁴⁷

5.2 MASALAH ENDOKRIN/HORMON

Masalah hormon pada anak Sindrom Down tersering yang berkaitan dengan pertumbuhan dan perkembangan adalah gangguan pada hormon tiroid dan gonad.

1. Gangguan Hormon Tiroid

Gangguan hormon tiroid adalah gangguan hormon yang paling sering dijumpai pada Sindrom Down.⁵⁰ Kejadian penyakit tiroid

meningkat pada penderita SD. Hipotiroid, baik kongenital maupun didapat adalah kelainan yang paling sering dijumpai pada sekitar 16-20% penderita SD. Program skrining hipotiroid pada neonatus di New York melaporkan insiden hipotiroidisme kongenital pada bayi dengan Sindrom Down sebesar 1:141 kelahiran hidup, lebih tinggi dibandingkan kejadian pada bayi sehat (sebesar 1:3000 hingga 1:4000). Dalam sebuah penelitian di mana pasien Sindrom Down (usia 0-25 tahun) yang tidak memiliki gangguan hormon tiroid bawaan saat baru lahir ketika berusia ≤ 15 tahun, 35% mengalami gangguan hormon tiroid (33% dengan hipotiroid dan 2% hipertiroid/kelebihan hormon tiroid). Sekitar separuh anak dengan Sindrom Down mengalami peningkatan *Thyroid Stimulating Hormon* (TSH) dengan nilai T_3 dan T_4 normal yang menyebabkan hipotiroid subklinis (tidak memiliki gejala). Hambatan pematangan jalur hipotalamus pituitari tiroid diduga sebagai penyebab gangguan hormon ini.⁵²

Tanda dan gejala hipotiroid kadang tidak jelas. Uji tapis penyakit tiroid dianjurkan dilakukan setiap tahun dengan pemeriksaan TSH dan FT4. Karena penyakit autoimun banyak ditemui pada anak dengan SD, maka sebaiknya evaluasi hipotiroid dengan pemeriksaan antibodi tiroid juga dilakukan pada anak usia sekolah untuk mencari kemungkinan tiroiditis. Pada beberapa bayi dan anak dengan SD dapat ditemukan kelainan hipertirotropinemia idiopatik dengan TSH yang meningkat dan T_4 yang normal. Hal ini dapat merupakan akibat defek neuroregulator TSH yang berada dalam batas normal sampai batas atas bila dipantau selama 24 jam. Oleh karena itu, pemeriksaan TSH dan T_4 dianjurkan setiap 6 bulan dan tidak diterapi kecuali bila didapatkan kadar T_4 yang rendah.⁵⁰

2. Gangguan Gonad

Pasien dengan Sindrom Down memiliki angka kejadian tinggi untuk mengalami kelainan perkembangan seksual dan keterlambatan pubertas di kedua jenis kelamin. Pada perempuan, dilaporkan kelainan meliputi kekurangan gonad yang ditandai dengan terlambatnya menstruasi pertama (*menarche*) atau proses

matangnya kelenjar adrenal (*adrenarche*). Pada laki-laki meliputi genitalia ambigu, kriptorkismus (testis yang tidak turun), micropenis (ukuran penis kecil), testis kecil dan sperma hidup yang rendah serta pertumbuhan rambut ketiak dan janggut yang sedikit.⁴⁹

5.3 MASALAH KELAINAN DARAH (HEMATOLOGI) DAN ONKOLOGI

Penelitian Hasle pada tahun 2000 mengungkapkan bahwa pasien dengan Sindrom Down memiliki 10-20 kali lipat peningkatan risiko menderita leukemia dan sebesar 2% dapat terjadi hingga usia 5 tahun dan 2,7% hingga usia 30 tahun.⁵¹ Sebesar 2% anak dengan Sindrom Down menderita leukemia limfoblastik akut (LLA) dan sekitar 10% menderita kelainan leukemia myeloid akut (LMA). Leukemogenesis dari leukemia megakaryoblastik akut (LMKA) pada pasien Sindrom Down berhubungan dengan keberadaan mutasi somatik yang melibatkan gen GATA1. GATA1 merupakan faktor transkripsi yang diturunkan terkait kromosom X yang berperan penting untuk diferensiasi eritroid dan megakaryositik.⁵²

Leukemia yang lebih sering dijumpai pada anak dengan SD berusia kurang dari 3 tahun adalah tipe nonlimfositik (leukemia mielositik akut/LMA). Anak SD biasanya memberikan respons cukup baik dengan terapi standar dan dapat mencapai remisi pada sekitar 80% kasus. Pada masa neonatus, didapatkan 10% insiden gangguan mieloproliferatif (reaksi leukemoid) yang pada beberapa kasus dapat berkembang menjadi LMA.^{40,51} Polisitemia juga cukup sering ditemui pada neonatus. Penelitian Shivdasani pada tahun 1997 menyebutkan bahwa sebesar 64% anak dengan SD mengalami polisitemia pada saat neonatus.⁵³ Selain itu, laporan kasus juga menyatakan adanya peningkatan terjadinya retinoblastoma (kanker retina mata), limfoma (kanker kelenjar getah bening), dan tumor testis pada anak dengan Sindrom Down.⁵¹

5.4 MASALAH SALURAN CERNA

Anak dengan Sindrom Down akan mengalami beberapa gejala saluran cerna dari waktu ke waktu seperti muntah, diare, sulit buang air besar (konstipasi), nyeri perut, dan ketidaknyamanan yang dapat hilang dengan intervensi minimal atau bahkan tanpa terapi. Gangguan struktural dan fungsional saluran cerna dapat terjadi pada sekitar 10% anak dengan Sindrom Down, terlebih yang berkaitan dengan struktural. Lebih dari 75% bayi baru lahir yang mengunjungi klinik memiliki masalah saluran cerna termasuk kesulitan memberi makan maupun gangguan perkembangan saluran cerna. Adanya penyempitan saluran cerna dan gangguan pembentukan sebagian saluran cerna dapat menyebabkan sumbatan di usus. Salah satu kelainan saluran cerna yang sering dijumpai pada anak Sindrom Down dibanding anak sehat adalah penyakit Hirschsprung. Sekitar 12% anak dengan Sindrom Down mengalami penyakit Hirschsprung. Penelitian Amiel J pada tahun 2008 menunjukkan bahwa Hirschsprung mengandung gen DSCAM yang diekspresikan di lekukan neural yang berhubungan dengan sistem saraf usus. Hirschsprung merupakan bentuk dari obstruksi usus bawah yang disebabkan tidak adanya sel ganglion mesentrik normal pada bagian kolon. Pada anak dengan Hirschsprung, tidak adanya sel ganglion menyebabkan kegagalan usus untuk relaksasi secara normal. Gelombang peristaltik tidak dapat berjalan pada bagian aganglionik dan tidak didapatkan defekasi normal yang akhirnya dapat menyebabkan obstruksi fungsional.^{54,55} Manifestasi Hirschsprung berupa pembesaran perut, berat badan sulit naik, muntah, dan sulit buang air besar. Keluarnya kembali isi perut (refluk saluran cerna) juga sering menjadi penyebab ketidaknyamanan pasca pemberian makan karena pada dasarnya anak dengan Sindrom Down jarang menghabiskan waktu dalam posisi duduk dan juga adanya penurunan tonus otot di ujung bawah esofagus.⁵⁶ Penelitian Berrocal dkk (1999), mengungkapkan stenosis duodenum

dan anus imperforata terdapat pada anak dengan Sindrom Down. Distensi abdominal, kegagalan pasase mekonium, enterokolitis, dan muntah bilious merupakan manifestasi klinis yang tampak dalam beberapa hari setelah kelahiran. Bayi dengan atresia duodenum atau stenosis duodenum menunjukkan gejala muntah bilious setelah periode neonatus. Bila dibiarkan tidak diatasi, akan menyebabkan dehidrasi berat dan ketidakseimbangan elektrolit. Anus imperforata merupakan defek kelahiran dimana rektum mengalami malformasi dan berhubungan dengan peningkatan anomali spesifik lain seperti anomali tulang belakang, atresia ani, anomali kardiovaskular, fistula trakeoesofagus, esofagus atresia, defek pada ginjal dan anggota gerak.⁵⁷ Penelitian Berrocal dkk (1999), mengungkapkan bahwa terdapat gangguan pada 10 gen non HSA21 terkait dengan penyakit anus imperforata.^{54,55}

5.5 INFEKSI DAN GANGGUAN SISTEM PERTAHANAN TUBUH

Anak Sindrom Down lebih mudah terkena infeksi dibandingkan anak normal. Adanya kelainan sistem pertahanan tubuh (imunitas) berkaitan dengan Sindrom Down dihubungkan dengan proses metabolik atau kekurangan nutrisi yang akan menjadi faktor predisposisi pencetus infeksi. Faktor lain yang berpengaruh di antaranya kelainan struktur anatomi (misalnya saluran telinga sempit) dan kembalinya isi perut ke mulut dapat berperan dalam peningkatan kejadian infeksi saluran napas atas. Oleh sebab itu, anak dengan Sindrom Down tetap memerlukan imunisasi tepat waktu sesuai jadwal seperti anak pada umumnya untuk memperkuat sistem kekebalan di dalam tubuh.⁵⁸

5.6 MASALAH NEUROLOGI

Pasien Sindrom Down memiliki risiko lebih besar untuk menderita penyakit Alzheimer. Setelah umur 50 tahun, risiko untuk berkembangnya demensia meningkat pada pasien Sindrom Down mencapai hampir 70%. Ada berbagai macam variasi gen yang dilaporkan dapat menyebabkan onset dini penyakit Alzheimer.^{59,60}

Beberapa gen yang dideskripsikan adalah *amyloid precursor protein* (APP), *beta secretase 2* (BACE2), *Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein* (PICALM), dan Apolipoprotein E (APOE). APP merupakan protein membran integral yang bekerja pada sinaps dari neuron dan trisomi. Protein ini cenderung membuat peningkatan frekuensi demensia pada individu Sindrom Down. BACE2 mengkode enzim *beta secretase 2* yang terlibat dalam penyakit Alzheimer. Gen APP dan BACE2 terletak pada kromosom 21.^{61,62}

Selain penyakit Alzheimer, penelitian oleh Jones EL pada tahun 2013 mengungkapkan adanya hubungan antara umur dan prevalensi kejang pada SD, dengan puncak kejadian kejang pada masa bayi dan berulang pada dekade keempat atau kelima dalam hidupnya. Penurunan kejadian kejang menurun selama masa dewasa. Spasme infantil adalah tipe kejang yang paling sering muncul pada bayi dan dapat terkontrol dengan steroid atau antikonvulsan lainnya. Angka kejadian kejang yang meningkat tidak hanya akibat perkembangan otak yang abnormal, namun dapat terjadi akibat adanya defek jantung, infeksi, maupun gangguan neurotransmiter.⁶² Gangguan autisme lebih sering dijumpai pada anak dan dewasa dengan SD. Angka kejadian autisme pada populasi umum adalah 15 tiap 10.000 populasi dengan prevalensi SD sekitar 5-10%.⁶³

5.7 GANGGUAN TELINGA, HIDUNG DAN TENGGOROKAN

Anak SD seringkali mengalami gangguan pendengaran, baik sensorineural maupun konduktif. Semua bayi dengan SD perlu dievaluasi dengan *Auditory Brainstem Response Test* (ABR) atau dengan *Transient Evoked Otoacoustic Emission Test*.⁶⁴ Obstruksi saluran napas adalah masalah yang berat pada anak dan dewasa dengan SD. Gejala yang muncul meliputi bunyi napas mendengkur, posisi tidur yang kurang lazim (duduk atau membungkuk sampai kepala menyentuh lutut), kelelahan di siang hari, atau adanya perubahan perilaku. Gejala-gejala tersebut harus dievaluasi dengan baik untuk mencari apakah terdapat *obstructive sleep apnea*. Sinusitis dengan sekret

nasal yang purulen sering juga ditemui pada anak dengan SD dan memerlukan tata laksana segera.⁶⁵

5.8 GANGGUAN PENGLIHATAN

Anak dengan SD memiliki lipatan mata epikantus. Hal ini disebabkan oleh bagian luar *canthus* lebih tinggi dari pada bagian dalam, sehingga mata terlihat sipit dan agak ke atas, secara klinis memberikan kesan seperti ras Mongol. Karakteristik pada mata lainnya adalah dapat ditemukannya bintik putih pada iris yang dinamakan *brushfield spots*. Kelainan mata yang lain dapat berupa strabismus, nistagmus, kelainan refraksi, dan katarak kongenital. Katarak kongenital adalah masalah serius pada bayi dengan SD yang ditandai dengan tidak adanya *red reflex*, terdapat nistagmus dan strabismus.⁶⁶



Gambar 5.1 *Brushfield spots*. *Brushfield spots* merupakan salah satu ciri Sindrom Down. (Sumber: Gammon. Stoel C, 2001)

BAB 6

PERTUMBUHAN ANAK DENGAN SINDROM DOWN

6.1 PERTUMBUHAN ANAK DENGAN SINDROM DOWN

Beberapa penelitian terdahulu telah membahas tentang pertumbuhan linier anak dengan Sindrom Down yang menunjukkan pertumbuhan tertinggal mulai dari kehidupan prenatal.⁶⁷ Cronk (1978) meneliti 90 anak usia 0-36 bulan dengan Sindrom Down dan mendapati bahwa rata-rata berat dan panjang badan saat lahir lebih rendah antara 0,5-1,0 SD daripada kelompok kontrol. Pada usia 3 tahun, 30% anak dengan Sindrom Down memiliki panjang badan kurang dari persentil ketiga, 60% berada antara persentil ketiga dan kesepuluh, serta sisanya sebanyak 10% tumbuh normal.⁶⁸

Cronk dkk (1988) juga meneliti 730 anak usia 1 bulan-18 tahun dengan Sindrom Down dan berdasarkan 4650 kali pengamatan, mereka menyimpulkan bahwa anak dengan Sindrom Down yang menderita kelainan jantung bawaan derajat sedang sampai berat, tinggi badannya lebih pendek 2 cm pada anak laki-laki dan 1,5 cm

pada anak perempuan sampai usia 8 tahun sedang berat badannya lebih ringan 3 kg mulai dari umur 3 bulan sampai 8 tahun untuk setiap jenis kelamin.⁶⁹

Penelitian ini juga menghasilkan kurva pertumbuhan spesifik untuk Sindrom Down, di mana panjang badan lebih pendek dan kecepatan pertumbuhan lebih lambat terjadi pada waktu dan besaran yang bervariasi, sehingga bila di-plot pada kurva NCHS, maka anak dengan Sindrom Down tidak akan berada pada persentil yang sama. Pertambahan berat anak dengan Sindrom Down lebih cepat daripada pertambahan tinggi badannya sehingga sering terjadi *overweight* pada usia 36 bulan.⁶⁹

Pertumbuhan lambat dan kekurangan hormon gonad adalah salah satu ciri khas Sindrom Down. Rata-rata kecepatan pertambahan tinggi maksimal adalah 8,5 cm per tahun untuk laki-laki dan 7,3 cm per tahun untuk perempuan. Usia rata-rata saat puncak kecepatan pertumbuhan adalah 12,3 tahun untuk laki-laki dan 10,8 tahun untuk perempuan, lebih rendah bila dibandingkan anak sehat.⁷⁰

Perawakan pendek adalah karakteristik sebagian besar anak dengan Sindrom Down. Rata-rata tinggi di kebanyakan usia ada di sekitar persentil kedua dari populasi umum. Penyebab utama dari keterlambatan pertumbuhan hingga kini masih belum diketahui. Beberapa kondisi yang dapat menyebabkan keterlambatan pertumbuhan yaitu penyakit jantung bawaan, sumbatan jalan napas terkait henti napas saat tidur (*sleep apnea*), kelainan saluran cerna, kekurangan hormon tiroid, dan kekurangan nutrisi karena masalah dalam pemberian makan. Didapatkan juga peningkatan kejadian kelebihan berat badan maupun obesitas, terutama di masa remaja dan dewasa.⁷¹

Pada pola pertumbuhan Sindrom Down, terdapat penurunan kecepatan pertumbuhan dari lahir hingga remaja, khususnya di usia sekitar 6 bulan hingga 3 tahun dan saat masa pubertas. Anak dengan sindrom Down mencapai tinggi maksimal di usia yang relatif muda, yaitu 16 tahun untuk laki-laki dan 15 tahun untuk perempuan.⁵⁷

Individu dengan Sindrom Down memiliki sistem tulang dan otot yang berbeda dengan individu normal. Untuk struktur oral,

sistem tulang dicirikan dengan ketiadaan atau pengurangan tulang pertumbuhan, rongga mulut yang lebih kecil, dan posisi lidah yang lebih belakang. Perbedaan-perbedaan ini dalam hal ukuran dan struktur lidah memengaruhi produksi konsonan lidah. Lebih lanjut, otot wajah yang lemah membatasi pergerakan bibir yang akan memengaruhi produksi dari konsonan bibir dan huruf hidup yang bulat. Hipotonisitas umum yang memengaruhi pergerakan lidah dan bibir akan terlibat dalam semua aspek pada produksi bicara. Apabila terdapat salah satu dari faktor tersebut, maka akan berdampak pada gangguan pergerakan motorik terkait bicara dan berefek negatif pada kemampuan artikulasi dan fonatori pada anak dengan Sindrom Down.^{66,71}

Sistem saraf dari individu dengan Sindrom Down juga memiliki ciri yang berbeda termasuk perbedaan anatomi pada sistem saraf pusat dan perifer, ukuran dan berat yang lebih rendah, sulkus yang lebih kecil dan sedikit, gyrus temporosuperior yang lebih sempit, neuron korteks yang lebih sedikit, densitas neuron yang menurun, mielinisasi neuron yang terlambat, struktur dendrit yang abnormal, dan gangguan membran sel. Suatu hipotesis menyatakan bahwa perbedaan-perbedaan ini terkait dengan gangguan pada ketepatan, kecepatan, konsistensi, dan efisiensi dari pergerakan saat bicara.^{4,72}

Perawakan pendek merupakan tanda kardinal anak dengan SD. Retardasi pertumbuhan sudah terjadi sejak masa prenatal. Setelah lahir, penurunan kecepatan pertumbuhan paling banyak terjadi saat anak berusia 6 bulan sampai 3 tahun. Beberapa kondisi yang menyebabkan terlambatnya pertumbuhan adalah penyakit jantung bawaan, defisiensi hormon tiroid, penyakit celiac, obstruksi saluran napas atas, dan defisiensi zat gizi akibat kesulitan makan. Pubertas muncul lebih awal dan terjadi gangguan percepatan pertumbuhan (*growth support*).⁷³ Penelitian yang dilakukan Arifiyah pada tahun 2017 mengungkapkan, penilaian tinggi badan berdasarkan usia didapatkan sebagian besar memiliki perawakan pendek sebesar 46,5% dan sangat pendek sebesar 24,4% anak, sedangkan penilaian lingkaran kepala hampir semua mikrosefal. Arah garis pertumbuhan normal didapatkan pada 75,6% anak.⁷⁴ Batubara pada tahun 2006

memaparkan mengenai kurva pertumbuhan anak-anak Sindrom Down di Indonesia, rata-rata minimum untuk anak usia 6-12 tahun adalah 96-128 cm untuk anak perempuan dan 96-125 cm untuk anak laki-laki.⁷⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Kimura dkk (2003), pada anak SD Jepang didapatkan hasil nilai tengah tinggi badan anak SD sebelum pubertas adalah sekitar -2SD lebih rendah dibandingkan anak normal. Percepatan pertumbuhan terjadi pada 1 tahun lebih awal.⁷²

Faktor yang memengaruhi pertumbuhan anak dengan Sindrom Down adalah faktor internal atau herediter, antara lain jenis kelamin, ras, suku bangsa, serta faktor lingkungan yang meliputi lingkungan pranatal, postnatal, dan faktor hormonal. Faktor hormonal yang berperan dalam tumbuh kembang anak yaitu somatotron (*growth hormon*) berperan dalam memengaruhi pertumbuhan tinggi badan dengan menstimulasi terjadinya proliferasi sel kartigo dan sistem skeletal. Selain itu, hormon tiroid berfungsi menstimulasi metabolisme tubuh, glukokortikoid menstimulasi pertumbuhan sel interstisial dari testis untuk memproduksi testosteron dan ovarium untuk memproduksi estrogen untuk menstimulasi perkembangan seks.^{57,72}

Suatu penelitian yang dilakukan oleh Thiel (2002) menunjukkan bahwa faktor nutrisi dapat berperan dalam menambah tinggi badan anak SD. Penambahan *Harrell's formula* yang terdiri atas *HAP Caps*, *flaxseed oil*, dan *N,N-dimethylglycine* ke dalam diet anak SD, didapatkan hasil peninggian tinggi badan pada anak-anak tersebut. Meskipun demikian, American College of Medical Genetics menyatakan bahwa tidak ditemukan bukti ilmiah manfaat suplementasi vitamin, mineral, asam amino, hormon, maupun kombinasi enzim pada perkembangan mental anak dengan SD.⁷⁶

Grafik pertumbuhan standar tidak boleh digunakan untuk anak-anak dengan Sindrom Down. Kurva pertumbuhan yang saat ini dipakai di Indonesia adalah kurva pertumbuhan yang dibuat berdasarkan data anak SD di Amerika Serikat oleh Cronk dkk (1988). Parameter pertumbuhan seperti berat badan, tinggi

badan, dan lingkaran kepala dicantumkan pada kurva pertumbuhan khusus anak SD. Beberapa grafik pertumbuhan Sindrom Down telah dipublikasikan di Amerika, Sesilia, dan Belanda. Grafik pertumbuhan yang sering digunakan di seluruh dunia adalah grafik pertumbuhan Sindrom Down yang berasal dari Amerika.⁶⁹

Pemeriksaan rutin setiap bulan pada anak Sindrom Down dapat mengidentifikasi penyebab kelainan pertumbuhan serta risiko kelebihan berat badan dan obesitas. Kurva pertumbuhan adalah sarana yang berguna untuk memonitor pertumbuhan anak. Namun, pola pertumbuhan anak Sindrom Down berbeda dengan populasi umum, oleh karena itu penting untuk menggunakan kurva khusus untuk Sindrom Down.⁷¹

Evaluasi pertumbuhan anak dengan Sindrom Down mutlak diperlukan. Oleh sebab itu, diperlukan kemampuan dasar awal untuk mengukur berat badan, panjang badan atau tinggi badan, lingkaran kepala, dan menentukan usia anak secara benar. Berikut adalah penjelasan langkah-langkah sistematis untuk pengukuran antropometri dan menentukan usia anak.⁷⁷

6.2 LANGKAH-LANGKAH PENGUKURAN ANTROPOMETRI⁷⁷

Langkah Pertama: Menentukan usia

Usia menjadi acuan kita dalam menentukan posisi anak di dalam kurva pertumbuhan. Pada usia <2 tahun, bila bayi lahir kurang bulan maka digunakan usia koreksi. Usia koreksi dihitung dengan cara mengurangi usia kehamilan cukup bulan (40 minggu) dengan usia kehamilan saat bayi lahir.

Contoh 1: An. Adam lahir prematur dengan usia kehamilan 32 minggu. Saat ini Adam berusia 8 bulan.

- ➔ Karena Adam masih berusia < 2 tahun maka dihitung usia koreksi.
- ➔ Usia koreksi Adam = 8 bulan – (40 minggu-32 minggu)
= 8 bulan – 2 bulan = 6 bulan

Contoh 2: An. Putri lahir prematur dengan usia kehamilan 28 minggu. Saat ini Putri berusia 2 tahun 6 bulan.

➔ Usia Putri >2 tahun sehingga Putri tidak memerlukan usia koreksi.

Langkah Kedua: Mengukur berat badan, panjang badan/tinggi badan, dan lingkar kepala

Cara mengukur berat badan anak

1. Pengukuran dengan menggunakan timbangan bayi
 - Anak usia 0-2 tahun dapat diukur dengan menggunakan timbangan bayi
 - Sebelum ditimbang, sebaiknya baju, kaos kaki, topi, dan aksesoris lain dilepas lebih dulu
 - Timbangan diletakkan di permukaan datar, keras, dan tidak mudah bergerak
 - Pastikan posisi jarum di angka nol
 - Baringkan bayi di atas timbangan
 - Lihat di mana posisi jarum berhenti
 - Bacalah dengan teliti angka yang ditunjuk
 - Bila bayi terus bergerak, bacalah angka di tengah antara gerakan jarum ke kanan dan ke kiri.
2. Pengukuran dengan menggunakan timbangan injak
 - Letakkan timbangan injak di lantai datar dan tidak mudah bergoyang
 - Pastikan posisi jarum berada di angka nol
 - Sebaiknya menggunakan pakaian yang ringan
 - Lepaskan kaos kaki, alas kaki, topi atau bawaan lain yang berat.
 - Biarkan anak berdiri di atas timbangan injak tanpa dipegangi

- Perhatikan jarum timbangan atau angka yang tertera pada timbangan sampai berhenti
- Baca dengan teliti angka timbangan atau angka yang ditunjuk oleh jarum timbangan
- Bila anak terus bergerak, bacalah angka di tengah antara gerakan jarum ke kanan dan ke kiri.

Cara mengukur panjang badan/tinggi badan

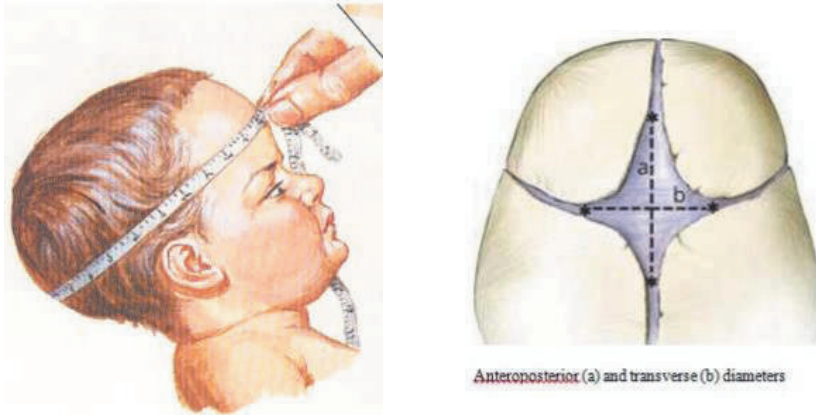
1. Posisi berbaring

- Sebaiknya pengukuran panjang badan dilakukan oleh dua orang
- Baringkan bayi di atas meja/alas datar
- Posisikan kepala bayi menempel pada angka nol
- Pemeriksa 1: Memegang kepala bayi dengan kedua tangan agar ujung kepala bayi menempel di angka nol
- Pemeriksa 2: Tangan kiri menekan lutut bayi agar lurus dan tangan kanan menekan batas kaki ke telapak kaki
- Kemudian pemeriksa 2 membaca angka yang ditunjuk oleh bagian terluar kaki bayi di tepi luar pengukur

2. Posisi berdiri

- Lepaskan sandal, sepatu, atau topi yang dipakai
- Posisikan anak berdiri tegak dan menghadap ke depan
- Posisi punggung, pantat, dan tumit menempel di tiang pengukur
- Turunkan batas atas pengukur sampai menempel di ubun-ubun
- Baca dengan teliti angka yang ditunjuk di batas atas pengukur

Cara menentukan lingkaran kepala



Gambar 6.1 Cara mengukur lingkaran kepala dan ubun-ubun besar.
(Sumber: Harris SR, 2003).

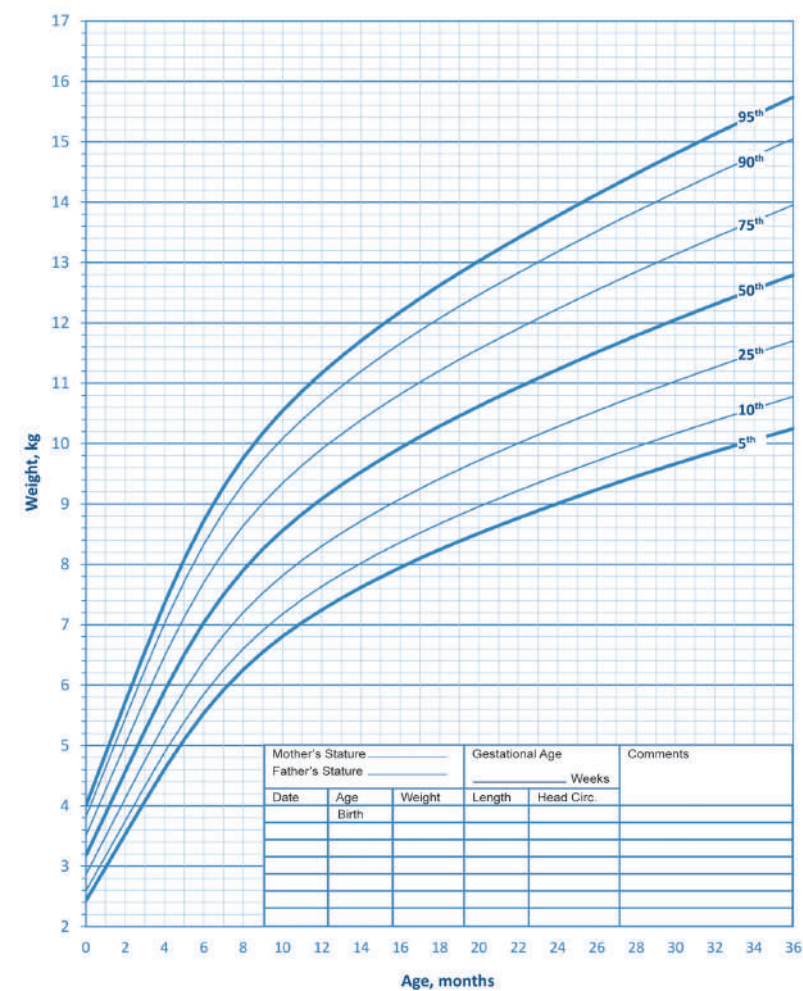
1. Siapkan pita pengukur (meteran) yang tidak elastis
2. Pemantauan lingkaran kepala sebaiknya dilakukan bersama dengan ukuran ubun-ubun besar.
3. Lingkarkan pita pengukur pada daerah glabella (frontalis) atau supra orbita bagian anterior menuju oksiput pada bagian posterior. Kemudian tentukan hasilnya.
4. Sedangkan ubun-ubun besar diukur dengan rata-rata ukuran anteroposterior dan transversal.
5. Cantumkan hasil pengukuran pada kurva lingkaran kepala.

Langkah Ketiga: Memilih Grafik yang Sesuai dengan Usia dan Jenis Kelamin

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) membuat kurva pertumbuhan untuk anak Sindrom Down di Amerika untuk membantu memonitor pertumbuhan anak. Kurva dibedakan dalam kelompok usia 0-3 tahun dan 2-20 tahun untuk masing-masing jenis kelamin.

Growth Charts for Children with Down Syndrome
Birth to 36 months: Boys
Weight-for-age percentiles

Name _____
Record _____

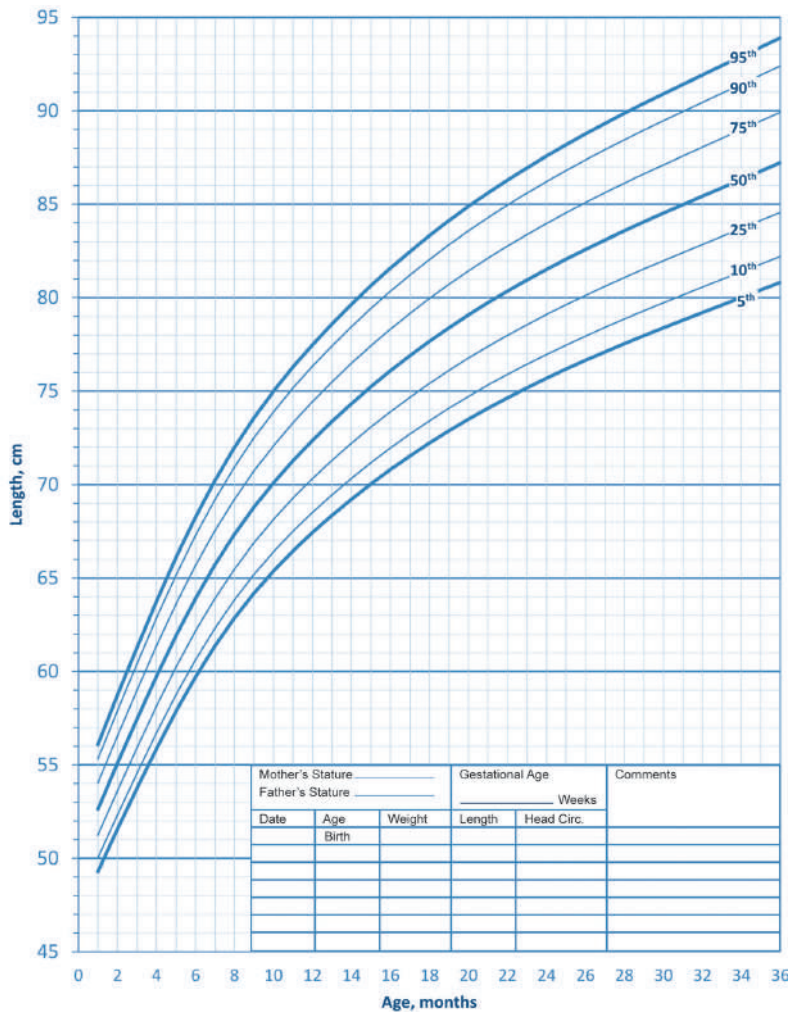


Published October 2015.
Source: Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schgadt K, Freedman DS, Thorpe P. Growth Charts for Children with Down Syndrome in the U.S. Pediatrics. 2015. CS260242-A

Gambar 6.2 Grafik berat badan menurut umur untuk anak laki-laki Sindrom Down usia 0-36 bulan.

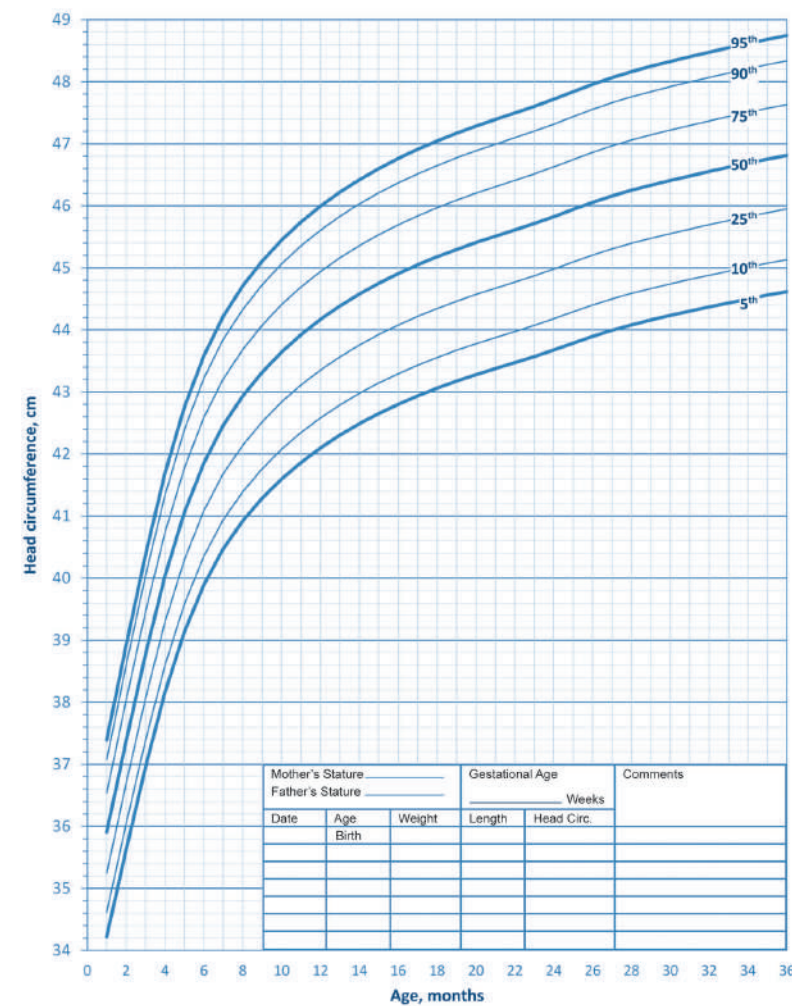
Growth Charts for Children with Down Syndrome
 Birth to 36 months: Boys
 Length-for-age percentiles

Name _____
 Record _____



Published October 2015.
 Source: Zemel BS, Papan M, Stallings VA, Hall W, Schgadt K, Freedman DS, Thorpe P. Growth Charts for Children with Down Syndrome in the U.S. Pediatrics, 2015.
 CS260242-A

Gambar 6.3 Grafik panjang/tinggi badan menurut umur untuk anak laki-laki Sindrom Down usia 0-36 bulan.

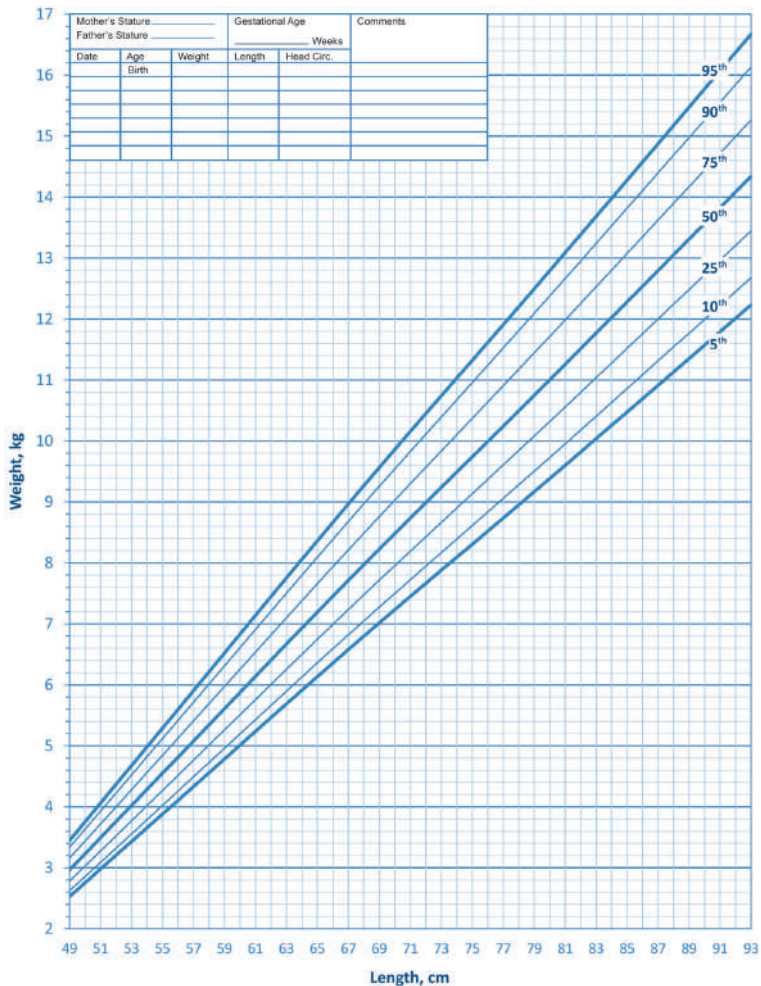


Published October 2015.
Source: Zemel BS, Papan M, Stallings VA, Hall W, Schgadt K, Freedman DS, Thorpe P. Growth Charts for Children with Down Syndrome in the U.S. Pediatrics, 2015.
CS260242-A

Gambar 6.4 Grafik lingkaran kepala menurut umur untuk anak laki-laki Sindrom Down usia 0-36 bulan.

Growth Charts for Children with Down Syndrome
0 to 36 months: Boys
Weight-for-length percentiles

Name _____
Record _____

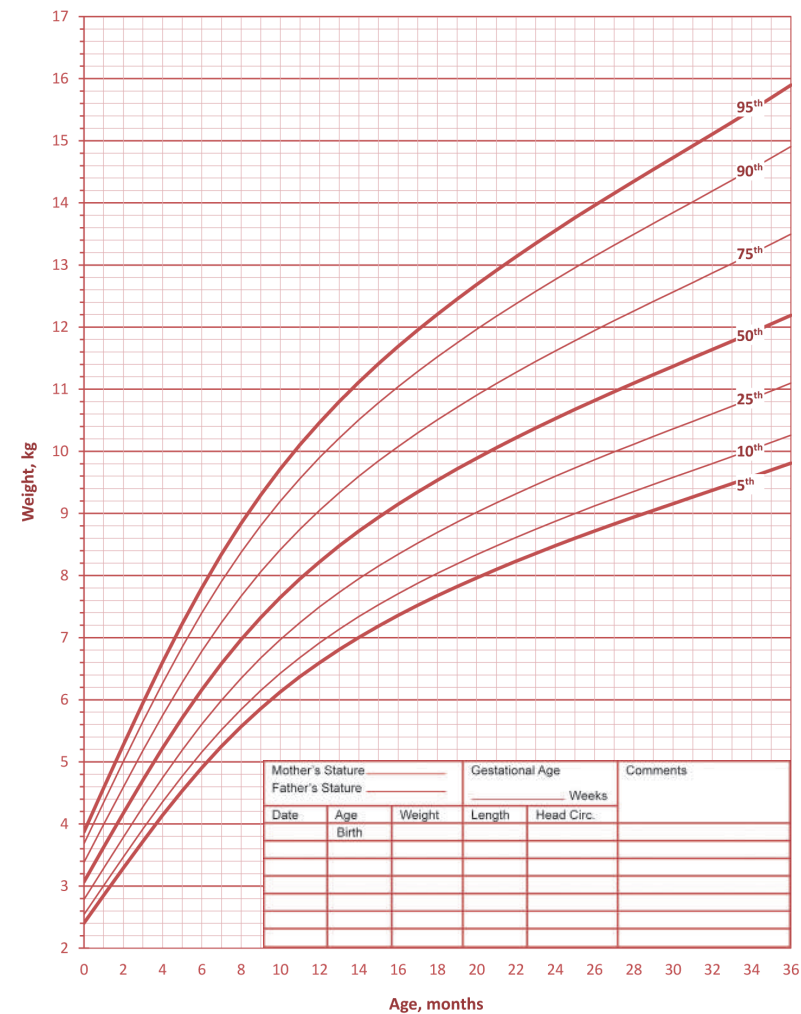


Published October 2015.
Source: Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schgadt K, Freedman DS, Thorpe P. Growth Charts for Children with Down Syndrome in the U.S. Pediatrics, 2015.
CS260242-A

Gambar 6.5 Grafik berat badan terhadap panjang atau tinggi badan untuk anak laki-laki Sindrom Down usia 0-36 bulan.

Growth Charts for Children with Down Syndrome
Birth to 36 months: Girls
Weight-for-age percentiles

Name _____
Record _____

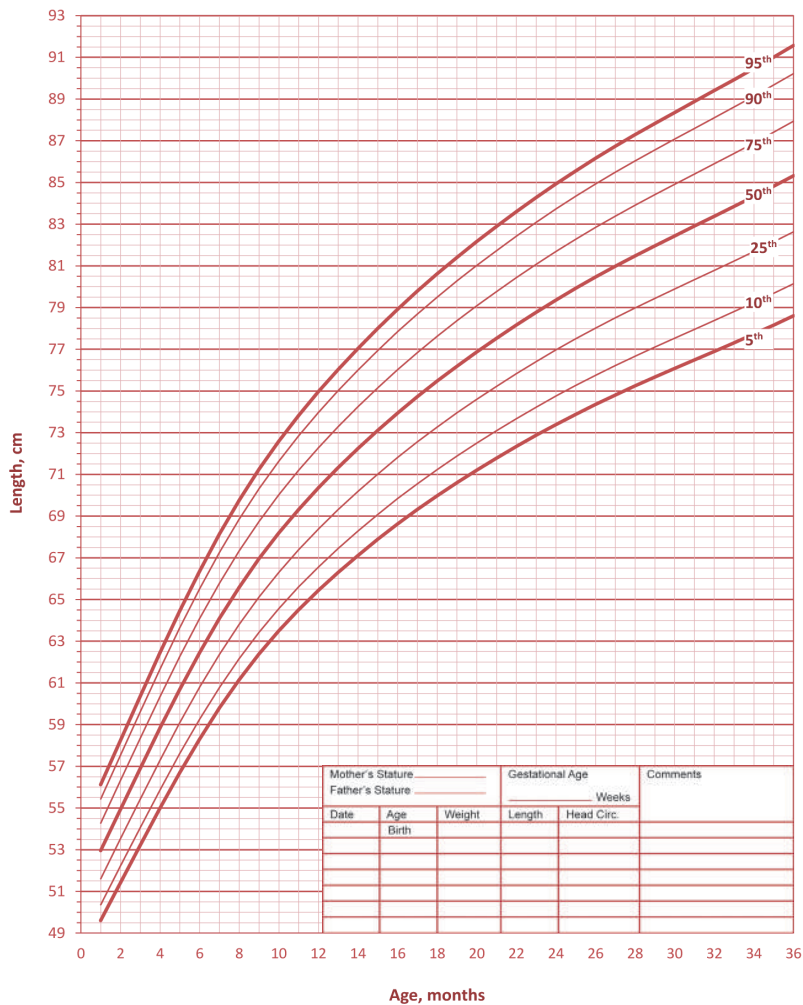


Published October 2015.
Source: Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schgadt K, Freedman DS, Thorpe P. Growth Charts for Children with Down Syndrome in the U.S. Pediatrics. 2015.
CS260242-B

Gambar 6.6 Grafik berat badan terhadap umur untuk anak perempuan Sindrom Down usia 0-36 bulan.

Growth Charts for Children with Down Syndrome
 Birth to 36 months: Girls
 Length-for-age percentiles

Name _____
 Record _____

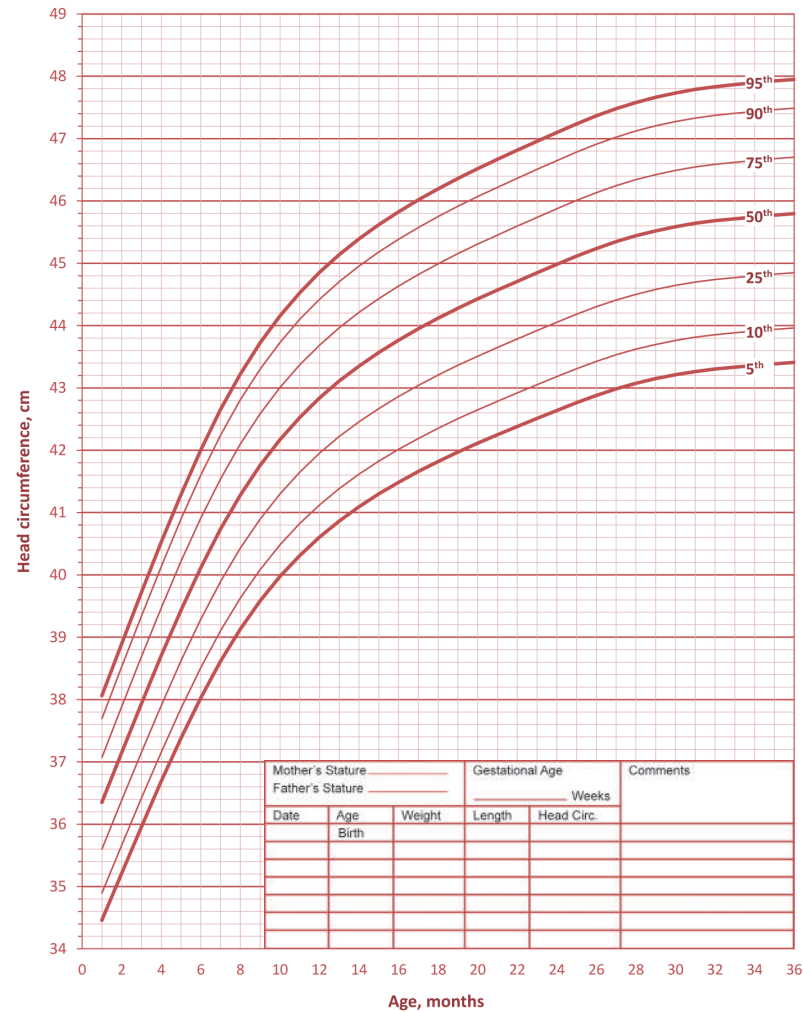


Published October 2015.
 Source: Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schgadt K, Freedman DS, Thorpe P. Growth Charts for Children with Down Syndrome in the U.S. Pediatrics, 2015.
 CS260242-8

Gambar 6.7 Grafik panjang atau tinggi badan terhadap umur untuk anak perempuan Sindrom Down usia 0-36 bulan.

Growth Charts for Children with Down Syndrome
Birth to 36 months: Girls
Head circumference-for-age percentiles

Name _____
Record _____



Published October 2015.
Source: Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schgadt K, Freedman DS, Thorpe P. Growth Charts for Children with Down Syndrome in the U.S. Pediatrics, 2015.
CS260242-B

Gambar 6.8 Grafik lingkaran kepala terhadap umur untuk anak perempuan Sindrom Down usia 0-36 bulan.

Name _____

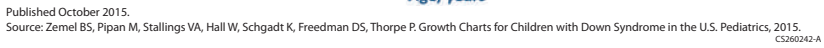
Record _____



54 A-Z Sindrom Down

Name _____

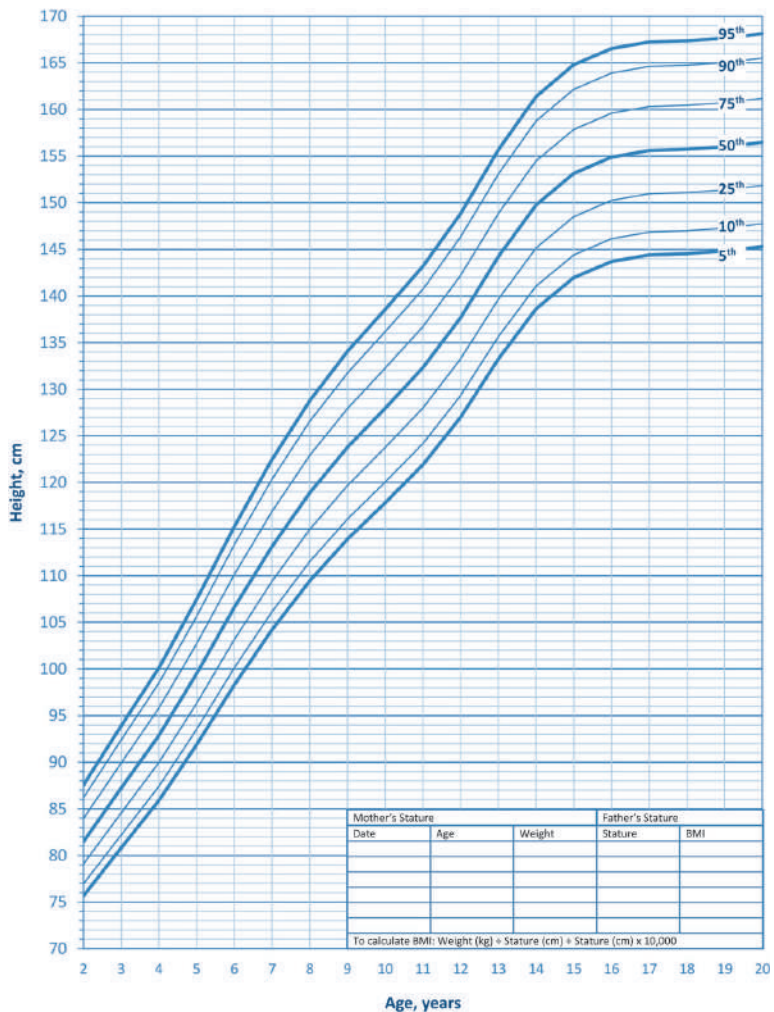
Record _____



Pertumbuhan Anak dengan Sindrom Down 55

Growth Charts for Children with Down Syndrome
 2 to 20 years: Boys
 Height-for-age percentiles

Name _____
 Record _____

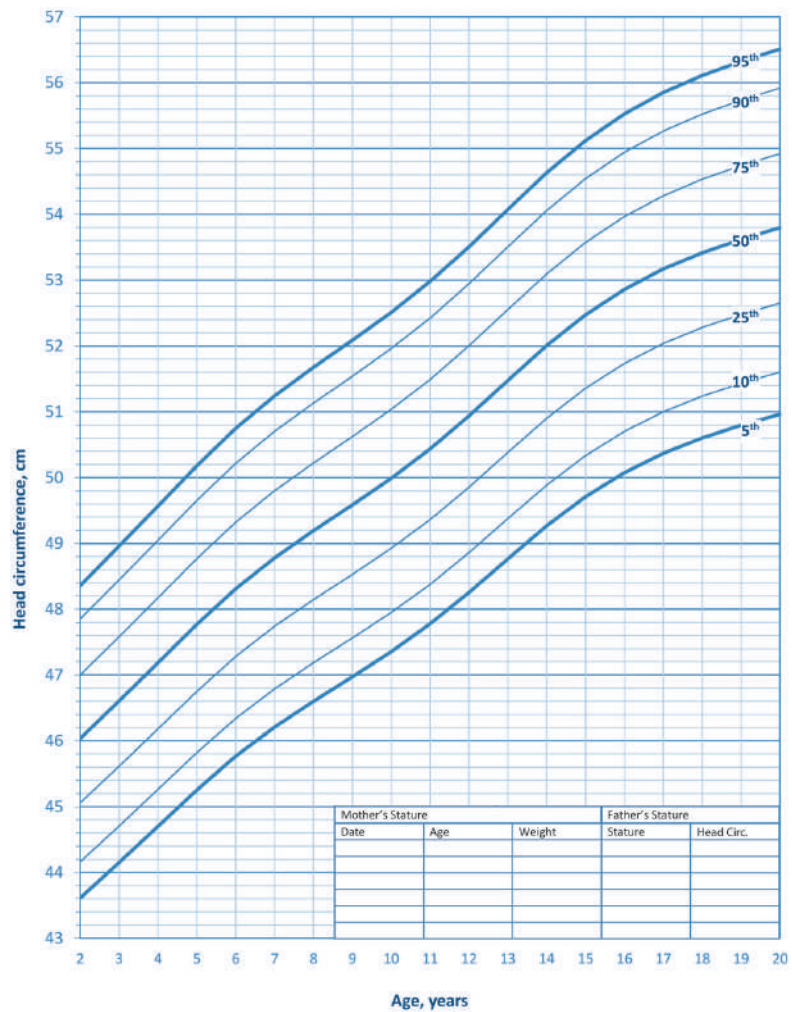


Published October 2015.
 Source: Zemel BS, Papan M, Stallings VA, Hall W, Schgadt K, Freedman DS, Thorpe P. Growth Charts for Children with Down Syndrome in the U.S. Pediatrics, 2015.
 CS260242-A

Gambar 6.11 Grafik tinggi badan terhadap umur untuk anak laki-laki Sindrom Down usia 2-20 tahun.

Growth Charts for Children with Down Syndrome
2 to 20 years: Boys
Head circumference-for-age percentiles

Name _____
Record _____



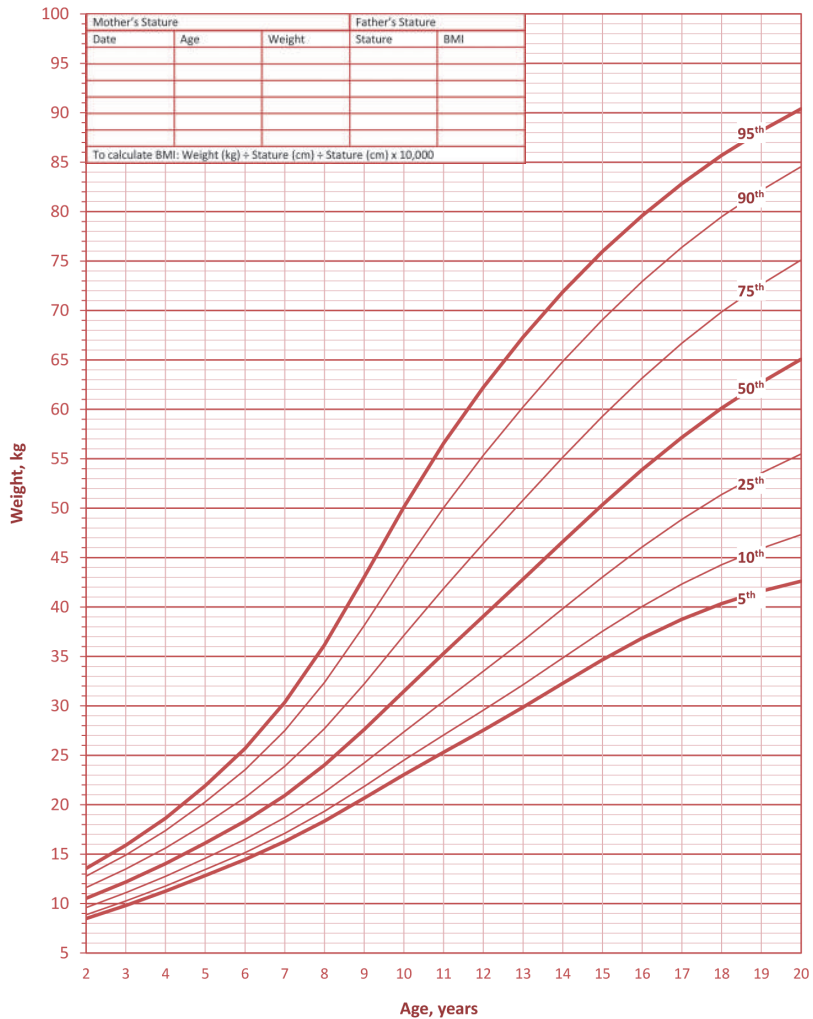
Published October 2015.
Source: Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schgadt K, Freedman DS, Thorpe P. Growth Charts for Children with Down Syndrome in the U.S. Pediatrics, 2015.
CS260242-A

Gambar 6.12 Grafik lingkaran kepala terhadap umur untuk anak laki-laki Sindrom Down usia 2-20 tahun.

Growth Charts for Children with Down Syndrome
2 to 20 years: Girls
Weight-for-age percentiles

Name _____

Record _____

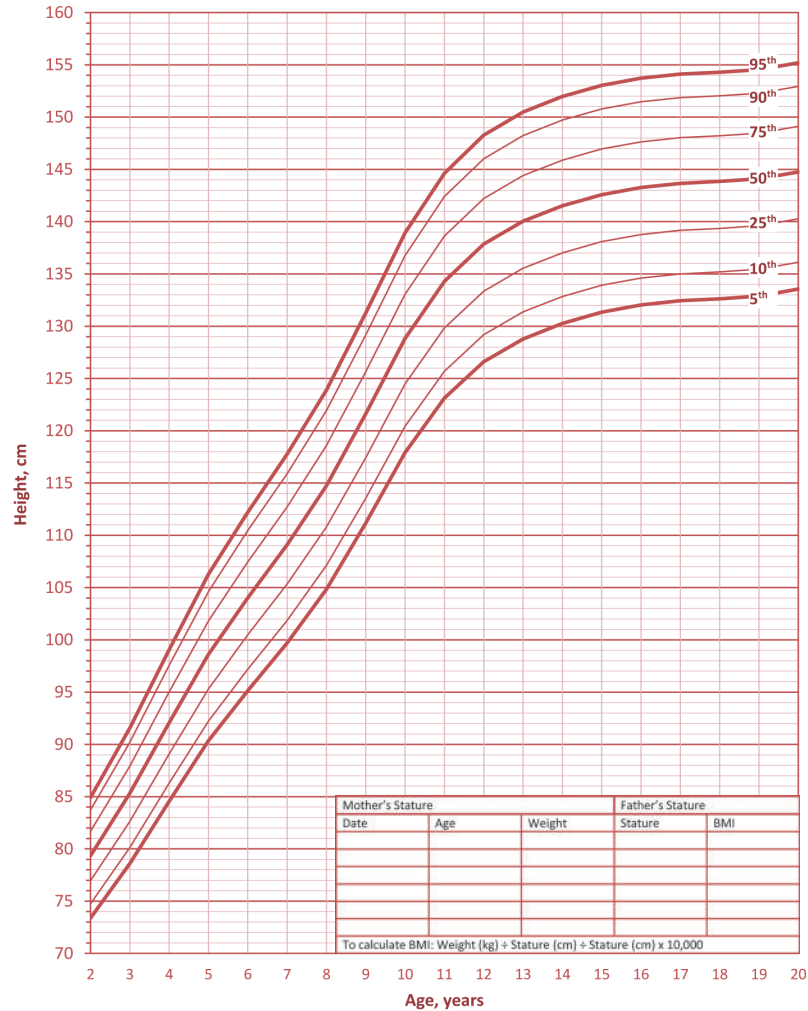


Published October 2015.
Source: Zemel BS, Papan M, Stallings VA, Hall W, Schgadt K, Freedman DS, Thorpe P. Growth Charts for Children with Down Syndrome in the U.S. Pediatrics, 2015.
CS260242-8

Gambar 6.13 Grafik berat badan terhadap umur untuk anak perempuan Sindrom Down usia 2-20 tahun.

Growth Charts for Children with Down Syndrome
2 to 20 years: Girls
Height-for-age percentiles

Name _____
Record _____

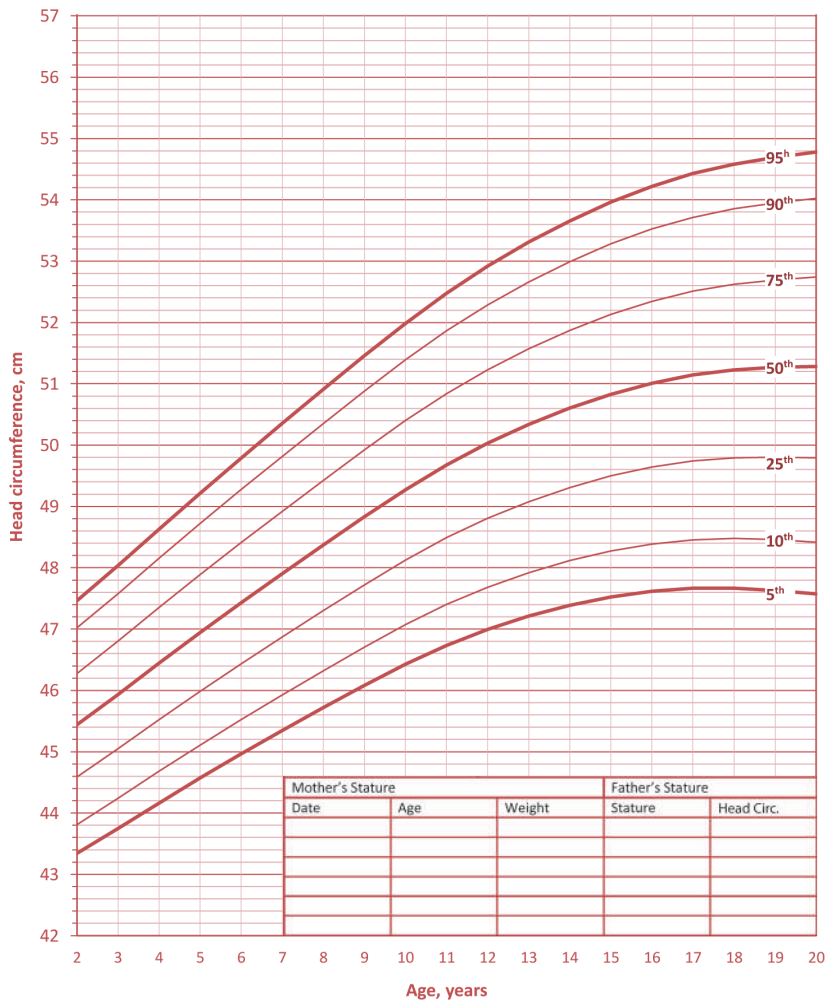


Published October 2015.
Source: Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schgadt K, Freedman DS, Thorpe P. Growth Charts for Children with Down Syndrome in the U.S. Pediatrics. 2015.
CS260242-B

Gambar 6.14 Grafik tinggi badan terhadap umur untuk anak perempuan Sindrom Down usia 2-20 tahun

Growth Charts for Children with Down Syndrome
2 to 20 years: Girls
Head circumference-for-age percentiles

Name _____
Record _____



Published October 2015.
Source: Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schgadt K, Freedman DS, Thorpe P. Growth Charts for Children with Down Syndrome in the U.S. Pediatrics, 2015.
CS260242-8

Gambar 6.15 Grafik lingkaran kepala terhadap umur untuk anak perempuan Sindrom Down usia 2-20 tahun.

BAB 7

PERKEMBANGAN ANAK DENGAN SINDROM DOWN

Perkembangan anak dengan Sindrom Down tentu berbeda dengan perkembangan anak sehat. Ekspresi pada kromosom yang berlebih menyebabkan penurunan jumlah saraf pada sistem saraf pusat, keterlambatan mielinisasi, gangguan pengaturan siklus sel, dan menyebabkan produksi protein berlebihan serta neurotransmisi yang tidak normal. Adanya beberapa kondisi tersebut menyebabkan anak dengan Sindrom Down memiliki gangguan komunikasi, konsentrasi, ingatan, kemampuan melaksanakan tugas, perkembangan motorik, dan kontrol tubuh. Kim dkk (2012), melakukan pendataan profil perkembangan motorik dan kognitif anak dengan Sindrom Down. Berdasarkan penelitian tersebut, anak dengan Sindrom Down memiliki kemampuan motorik dan membutuhkan waktu pencapaian level perkembangan dua kali lipat lebih lama dibandingkan anak normal. Hampir semua anak dengan Sindrom Down memiliki gangguan intelektual derajat sedang dan perkembangan kognitif serta motorik yang tidak berhubungan satu

dengan lainnya. Beberapa perbedaan level pencapaian perkembangan pada anak dengan Sindrom Down dan anak sehat telah diteliti oleh Kim dkk (2012) dan dijelaskan pada tabel 7.1.⁷⁸

Tabel 7.1 Perbedaan tingkat pencapaian perkembangan anak dengan Sindrom Down dan anak sehat

Parameter	Anak Sindrom Down	Anak Sehat	Perbedaan
Kontrol kepala	6.1 ± 2.6	3.0	3.1
Tengkurap	8.8 ± 3.1	5.0	3.8
Duduk sendiri	11.9 ± 3.3	6.0	5.9
<i>Creeping</i>	13.9 ± 3.5	8.0	5.9
Merangkak	18.1 ± 5.0	8.5	9.6
<i>Cruising</i>	22.3 ± 7.2	9.2	13.1
Jalan sendiri	28.0 ± 8.3	12.1	15.9

(Sumber: Kim HI, *et al.*, 2017)

Berdasarkan tabel 7.1 didapatkan bahwa dari 78 anak Sindrom Down yang diteliti, rata-rata pencapaian level perkembangan antara lain: 6.1±2.7 bulan untuk kontrol kepala, 8.76±3.1 bulan untuk tengkurap, 12.0±3.3 bulan untuk duduk sendiri, 14.0±3.5 bulan untuk *creeping*, 18.1±5.0 bulan untuk merangkak, 22.3±7.2 bulan untuk *cruising*, dan 28.0±8.3 untuk kemampuan berjalan sendiri. Dibandingkan dengan anak sehat, anak dengan Sindrom Down dapat mengikuti perkembangan sesuai anak normal namun dicapai dalam jangka waktu hingga 2 kali lipat lebih lama.⁷⁸

Studi lain yang dilakukan oleh Rao dkk (2016) mengetahui kemampuan respons anak normal dan anak dengan Sindrom Down terhadap tugas yang diberikan pada usia 9-12 tahun. Studi tersebut melibatkan 40 anak normal yang sedang masa perkembangan, 26 anak dengan Sindrom Down, dan 37 anak dengan kelainan perkembangan lainnya. Pada studi ini dilakukan eksperimen untuk mengukur waktu respons dan kekuatan respons terhadap tugas yang diberikan. Berdasarkan studi ini didapatkan bahwa kelompok anak dengan Sindrom Down dan kelainan perkembangan lainnya

memiliki kemampuan respons terhadap kerumitan tugas lebih rendah.⁷⁹

Telah banyak didokumentasikan bahwa anak dengan Sindrom Down memiliki karakteristik defisit kognitif, masalah wicara, dan masalah perkembangan motorik.⁸¹ Salah satu hal yang unik dari karakteristik Sindrom Down adalah hipotonia general dan kelemahan sendi karena hipotonia, yang merupakan akibat dari perjalanan neuropatologi Sindrom Down. Neuropatologi yang terjadi adalah otak kecil dan batang otak yang lebih kecil dan penurunan mielinisasi dari belahan otak, ganglia basalis, otak kecil, dan batang otak di tahun pertama kehidupan. Faktor-faktor inilah yang menyebabkan keterlambatan motorik dan postural, serta defisit proses sensoris dan integrasi sensoris karena hambatan dari pengalaman sensoris pertama. Telah didokumentasikan juga bahwa bayi Sindrom Down yang berusia 3 bulan sepenuhnya dapat menuntaskan tugas perkembangan. Hambatan baru terjadi setelah usia 6 bulan. Oleh karena itu, intervensi dini diharapkan dapat mengatasi hambatan tersebut.⁸³ Pendekatan yang paling umum untuk proses perkembangan anak dengan Sindrom Down adalah dengan menggunakan beberapa area perkembangan, yaitu kognitif, bahasa, motorik, sensorik, dan sosial.⁸⁴

7.1 PERKEMBANGAN KOGNITIF

Disabilitas intelektual dikenali sebagai salah satu karakteristik yang prominen pada Sindrom Down. Sebaliknya, Sindrom Down adalah etiologi genetik terbesar dari disabilitas intelektual (DI). Tingkat keparahan DI pada individu dengan Sindrom Down bervariasi dari nilai *Intelligence Quotient* (IQ) 30 hingga 70, dengan rata-rata nilai IQ sebesar 50.⁸¹ Fungsi kognitif seringkali berubah sepanjang hidup dan dipengaruhi oleh beberapa faktor komorbid, di antaranya gangguan sensoris, kejang, autisme, gangguan tidur serta kondisi medis dan psikiatri lainnya.⁸⁴

Silverstein dkk (1982) menyimpulkan bahwa beberapa anak dengan Sindrom Down akan mengalami retardasi mental yang

sangat berat, mayoritas akan mengalami retardasi mental derajat sedang (IQ 35-50) sampai berat (IQ 20-35), sedang minoritasnya akan mengalami retardasi mental ringan (IQ 50-70) sampai intelegensi normal.⁸⁵

Hodapp dan Zigler (1990) menyatakan bahwa pada usia antara 16-40 minggu, rata-rata IQ anak dengan Sindrom Down adalah antara 71-75. Namun menjadi 69 pada usia 1 tahun dan 58 pada usia 18 bulan. Jadi, terdapat penurunan IQ seiring dengan bertambahnya usia. Anak dengan IQ antara 55-80 diklasifikasikan sebagai anak dengan retardasi mental yang dapat dididik, dan diharapkan dapat mengikuti pendidikan formal minimal kelas 3 dan kadang-kadang dapat mengikuti pendidikan dasar sampai 6 tahun. Sedangkan anak dengan IQ 25-55 diklasifikasikan sebagai anak yang dapat dilatih.⁸⁶

Penelitian di bidang neurosains menunjukkan bahwa memang ada perbedaan yang mendasar dalam hal struktur dan cara kerja otak anak dengan Sindrom Down dengan anak normal. Namun masih sangat jauh untuk dapat membuat hubungan yang langsung antara kelainan otak spesifik dengan berkurangnya perkembangan kognisi. Contoh, imaturitas yang ditemukan pada lobus frontal dan temporal apakah berhubungan langsung dengan berkurangnya memori.⁸⁷

7.2 PERKEMBANGAN BAHASA

Komunikasi tidak hanya berarti bicara, namun juga ekspresi wajah, senyuman, bahasa tubuh, bahasa isyarat, dan bahasa yang menggunakan sistem komputer. Orang berkomunikasi untuk saling memahami. Perkembangan bahasa dan bicara anak dengan Sindrom Down biasanya lebih lambat. Mereka mengalami kesulitan berbicara secara spontan dikarenakan perbedaan anatomi dan ketulian karena otitis media.^{88,89}

Miller dkk (1987), meneliti 56 anak dengan Sindrom Down, mendapati bahwa tidak ada keterlambatan sampai masa di mana anak seharusnya sudah dapat mengucapkan kata-kata pertama mereka. Pada umur di atas 18 bulan, 60-75% anak dengan Sindrom

Down mengalami keterlambatan, sedangkan 25-40% anak tidak akan mengalami keterlambatan. Ia juga menemukan bahwa kebanyakan anak dengan Sindrom Down lebih lambat mengucapkan kata pertama mereka, kosakata mereka juga bertambah dengan lambat walaupun mereka menggunakan 2 frase sebagaimana dilakukan oleh anak normal, namun mereka kesulitan dalam menguasai keterampilan berbicara dengan tata bahasa yang baik.⁹⁰

Bray dan Woolnough pada tahun 1988 juga mendapati bahwa anak dengan Sindrom Down berbicara dengan cara tersendat-sendat, seperti bahasa telegraf yang pendek-pendek, contohnya anak akan berbicara “pergi berenang Ayah” daripada “saya pergi berenang bersama Ayah tadi pagi”. Cara bicara yang tersendat-sendat seperti bahasa telegraf dan juga cara pengucapan yang jelek akan mengakibatkan anak dengan Sindrom Down sulit dipahami, khususnya bila mereka berbicara dengan orang yang asing dengan mereka.⁹¹

Miller dkk (1991), meneliti perbandingan antara 44 anak dengan Sindrom Down dengan 46 anak normal yang sedang berkembang pada tahap yang sama dengan usia mental 12-27 bulan dan mendapati bahwa anak dengan Sindrom Down berbicara lebih sedikit seiring dengan peningkatan umur mental mereka daripada kelompok anak lain. Walaupun demikian, jika dikombinasikan dengan bahasa isyarat, maka perbedaan ini menjadi tidak lagi bermakna.^{92,93}

Keterlambatan perkembangan bahasa umumnya berkaitan dengan keterlambatan kognitif general. Disosiasi bahasa dan keterampilan kognitif yang terjadi pada anak yang sedang berkembang terdiri atas dua bentuk, yaitu: 1. hanya gangguan bahasa spesifik ekspresif saja; 2. gangguan bahasa spesifik reseptif dan ekspresif.

Perkembangan bahasa pada anak Sindrom Down terdiri atas 2 periode utama, yaitu:

a. Periode Sensorimotor (Usia mental 0-2)

Pada anak dengan Sindrom Down, perkembangan sensoris motoris (seperti yang dinilai dengan “*Piagetian Tasks of Object Permanence*”) sering tampak mendekati normal di tahun

pertama, terhambat di tahun kedua, dan makin terhambat di usia 2–4 tahun. Kelemahan signifikan dalam kemampuan komunikasi, berdampak pada kemampuan bersosialisasi di kehidupan sehari-hari. Perkembangan bunyi suara lebih terhambat karena merupakan aspek gabungan perhatian dan komunikasi prelinguistik. Anak Sindrom Down lebih sering memerhatikan wajah rekan sosial daripada mainan yang tidak bersuara. Intervensi di periode pembelajaran bahasa ini bisa menggunakan tanda (*sign*) yang membuat anak Sindrom Down menjadi komunikator. Penggunaan tanda kata secara khusus menurun seiring waktu dan mulai muncul kata yang diucapkan di usia prasekolah.

b. Periode Preoperasional (Usia Mental 2-7)

Orang tua yang diwawancara menggunakan "*Vineland Scales*" menunjukkan bahwa bahasa ekspresif lebih lemah dibandingkan bahasa reseptif sejak usia 24 bulan. Keterampilan komunikasi umumnya menurun seiring dengan kemampuan untuk hidup sehari-hari dan bersosialisasi. Mervis dan Bertrand memeriksa pembelajaran kata-kata baru untuk objek yang tidak bernama oleh anak Sindrom Down. Didapatkan hasil kemampuan untuk mengategorikan objek (pada periode sensoris motoris) berkaitan dengan kemampuan anak untuk memetakan dengan cepat nama objek baru, menggeneralisasikan, dan untuk membuat perkembangan leksikal cepat.

Anak Sindrom Down belajar kata-kata baru lebih cepat dengan prototipe dari masing-masing kategori konsep. Pemetaan cepat dari satu kata baru setelah kata lainnya dari beberapa paparan pada anak dan remaja dengan Sindrom Down sebaik anak lain dengan usia mental yang sama, termasuk memori tentang kejadian yang melibatkan objek baru tersebut. Pembelajaran memproduksi kata kerja untuk suatu aktivitas yang baru lebih sulit dibanding kata benda dengan objek yang nyata.⁹⁴

Tabel 7.2 Perbandingan perkembangan bahasa anak Sindrom Down dan anak dengan perkembangan normal.

Perkembangan Bahasa	Usia Kronologis Anak Sindrom Down	Perkembangan Normal
Tersenyum	2,9 bulan	2 bulan
Kata pertama	21,82 bulan	10 bulan
2 kata	23 bulan	12 bulan
5-7 kata	31 bulan	18 bulan

(Sumber: Russell DC, *et al.*, 2016)

7.3 PERKEMBANGAN MOTORIK

Pada anak dengan Sindrom Down, pola perkembangan motorik kasar maupun halus mengikuti pola yang sama dengan perkembangan anak normal, namun tonggak perkembangannya dicapai pada waktu yang lebih lambat. Menurut Sacks & Sandy (2000), ada beberapa alasan mengapa anak dengan Sindrom Down mengalami keterlambatan perkembangan motorik, antara lain faktor kognisi, hipotoni, kekuatan otot yang berkurang, sendi dan ligament yang longgar, serta faktor susunan tangan.^{1,86,88}

Di awal tahun 1920-an, dipercaya bahwa perkembangan motorik berkembang dari motorik kasar ke motorik halus serta dari kontrol proksimal ke distal. Kontrol postur tubuh bagian atas berkaitan dengan perkembangan motorik halus dari ekstremitas yang lebih bawah.³⁴ Ekstremitas atas digunakan untuk transisi kontrol postur tubuh seperti menggerakkan tubuh dari satu posisi ke posisi lain. Untuk melakukan transisi ini, diperlukan kekuatan badan dan ekstremitas atas. Perkembangan dan pemeliharaan stabilitas postural (perkembangan motorik kasar) adalah proses kompleks yang melibatkan multisistem seperti sistem sensoris, sistem saraf pusat yang memproses dan mengkoordinasikan gerakan motorik, serta sistem vestibular. Informasi sensoris dari somatosensoris, visual, dan vestibular berperan untuk orientasi kepala dan posisi

badan di ruang dan kontrol postur dengan koordinasi gerakan. Sistem visual dan somatosensoris mengumpulkan informasi dari lingkungan (misalnya posisi badan terhadap objek yang lain), sistem vestibular, dan mengumpulkan informasi dari badan vestibular di telinga.⁹⁵

Penelitian telah membuktikan bahwa anak dengan Sindrom Down mempunyai kesulitan memproses informasi yang diterima oleh saraf mereka untuk kemudian dikoordinasikan membentuk gerakan. Proses ini memakan waktu yang lebih lama. Semakin kompleks keterampilan yang diberikan, maka semakin lama pula waktu yang dibutuhkan oleh anak untuk menerjemahkan perintah ke dalam aksi. Hal ini dibuktikan oleh Frith dkk (1974) yang mendapati bahwa ketika anak dengan Sindrom Down diperintah untuk menjejakkan kaki lebih cepat, yang dilakukan oleh anak-anak tersebut adalah menjejakkan kaki lebih keras. Jadi walaupun otot dapat melakukan gerakan, namun gerakan tersebut terjadi lebih lambat, lebih lemah, dan tidak terkoordinasi dengan baik.^{86,88,96,97}

Hipotoni berarti lemahnya tonus otot, yang dapat dilihat dengan jelas ketika masih bayi. Saat diangkat, bayi dengan Sindrom Down akan terasa *floppy* atau seperti *ragdoll*. Jika ditelentangkan, kepalanya akan ke samping dengan tangan terjulur menjauhi badan dan kakinya akan saling menjauh. Hipotoni dapat beragam derajatnya dari ringan, sedang, sampai berat, serta dapat berkurang bahkan menghilang seiring dengan umur, namun dapat juga menetap selama hidup. Hipotoni akan menyebabkan gangguan motorik kasar dan halus. Sebagai contoh, hipotoni akan membuat otot perut sulit untuk menahan keseimbangan saat berdiri, sehingga kompensasinya anak akan berdiri dengan bersandar pada meja. Kekuatan otot yang berkurang dapat ditingkatkan dengan latihan. Jika tidak, maka anak akan mengompensasi kelemahan otot tersebut dengan gerakan yang lebih mudah. Contoh ketika anak akan berdiri, namun karena kelemahan badan dan kakinya, maka anak hanya akan mengakukan lututnya.^{86,88,96,97}

Pada anak dengan Sindrom Down, ligamen juga tersusun lebih longgar, sehingga menyebabkan kisaran gerak yang lebih luas dan

fleksibel. Contohnya adalah pada sendi paha, di mana anak dapat duduk dengan betis bersilangan, kedua lutut rata pada alas, dan kedua kaki pada lutut. Telapak kaki yang datar dan tanpa arkus, sehingga sulit untuk mempertahankan keseimbangan. Sendi ibu yang longgar, menyebabkan kesulitan memegang objek yang kecil.

86,88,96,97

Tangan anak dengan Sindrom Down berukuran lebih kecil, pendek dan tebal, beberapa anak bahkan tidak mempunyai persendian yang normal. Susunan tangan demikian membuat anak sulit untuk belajar duduk, sebab mereka tidak dapat bertelekan pada tangan kecuali jika mereka agak sedikit membungkuk ke depan. Jika jatuh ke samping, mereka harus jatuh lebih jauh agar dapat bangun kembali dengan bertelekan pada tangan. Berikut ini adalah tabel yang menggambarkan bahwa terdapat keterlambatan dalam menguasai keterampilan motorik kasar bila dibandingkan antara anak dengan Sindrom Down dengan anak normal.⁹⁸

Keterlambatan perkembangan sistem motorik kasar tampak jelas pada Sindrom Down. Setiap anak dengan Sindrom Down memiliki pola dan kecepatannya sendiri. Empat pola tonus otot dan fungsi motor pada bayi dengan Sindrom Down telah diteliti oleh Daunhauer dan Fidler pada tahun 2011, yaitu tipe 1 (15-25%), bayi memiliki tonus otot yang serupa dan mencapai tahap perkembangan seperti kontrol kepala, menyangga beban dengan bantuan kaki, dan mengangkat torso dengan lengan pada usia 4 bulan dalam posisi telungkup.⁸²

Tipe 2 dan 3 (50-60%), bayi menunjukkan perbedaan antara fungsi motorik tubuh atas dan bawah. Bayi tipe 2 memiliki punggung atas, leher, bahu, dan lengan yang kuat, namun tidak dapat menyangga beban dengan kakinya. Sedangkan, bayi tipe 3 memiliki kaki dan torso bagian bawah yang kuat, namun torso atas, leher, kepala, bahu, dan lengan yang lemah.⁸⁰ Tipe 4 (15-25%), bayi lemah secara keseluruhan, dengan lengan dan kaki yang lemah. Tipe ini sering disertai dengan kelainan kardiovaskular. Keempat pola tonus otot ini bermanfaat untuk memberikan jenis aktivitas serta harapan terhadap kemampuan anak nantinya, yang memerlukan

keterlibatan orang tua selama intervensi. Perbedaan dari tipe tonus otot dapat memperkirakan lamanya intervensi dibutuhkan, khususnya tonus otot tipe 4.⁸²

Tabel 7.3 Perbandingan perkembangan motorik anak Sindrom Down dan anak dengan perkembangan normal.

Perkembangan Motorik	Usia Kronologis pada Sindrom Down	Perkembangan Normal
Menegakkan kepala	3,5-3,95 bulan	3 bulan
Membalik badan dari tengkurap	5,7 – 6,83 bulan	7 bulan
Merayap	12,5 – 12,9 bulan	8 – 10 bulan
Merangkak	17,3 bulan	10 bulan
Berdiri sendiri	21,5 bulan	12 bulan
Berjalan	22,72 – 26,09 bulan	12 – 18 bulan
Tangan ke mulut (<i>finger feeding</i>)	24,3 bulan	9 bulan

(Sumber: Russell DC, *et al.*, 2016)

Keterampilan motorik halus berkembang dari perlakuan terhadap material permainan. Bermain adalah kegiatan primer anak. Oleh karena itu, ketiadaan permainan eksploratif akan menghambat perkembangan motorik halus. Keterampilan motorik halus melibatkan koordinasi mata-tangan, keseimbangan, lateralitas, aktivitas visual motor, dan waktu respons.⁹⁹ Apabila anak Sindrom Down memiliki kesempatan untuk memperbaiki kontrol posturnya, fungsi independen tangan dapat membantu untuk bermain dan aktivitas sehari-hari.¹⁰⁰

Anak dengan Sindrom Down memiliki keterampilan motorik halus yang lebih terganggu dibandingkan motorik kasar dengan masalah akurasi dan waktu untuk menyelesaikan tugas yang memerlukan koordinasi bilateral. Kemampuan motorik halus kurang dapat melumpuhkan anak Sindrom Down, terutama dalam perkembangan kognitif. Keterampilan fungsional ini diperlukan untuk menulis dan menangkap informasi dari huruf.⁸²

7.4 PERKEMBANGAN SENSORIS

Bayi dengan Sindrom Down memiliki keterlambatan proses sensoris. Didapatkan efek stimulasi vestibular dan kombinasi stimulasi vestibular sehingga terapi sensoris integrasi dan terapi neurodevelopmental bermanfaat pada anak Sindrom Down. Teori sensoris integrasi mengeksplorasi potensi hubungan antara proses neural yang meliputi penerimaan (*receiving*), pendataan (*registering*), modulasi (*modulation*), pengaturan (*organizing*), integrasi input sensoris (*integrating sensory input*), dan perilaku (*resulting adaptive behavior*). Anak yang tidak dapat memproses informasi sensoris dari lingkungannya dapat bereaksi dengan tingkah laku yang tidak tepat.⁹⁹ Perkembangan sensoris menggabungkan seluruh indra, tidak hanya penglihatan dan pendengaran. Indra taktil diperlukan untuk gerakan tubuh, khususnya tangan. Ketika tidak ada sensoris di tangan, koordinasi motorik halus terganggu. Hal ini dapat menyebabkan keterlambatan perkembangan kognitif.⁸²

7.5 PERKEMBANGAN SOSIAL

Di banyak negara barat, telah ada peningkatan kesempatan untuk hidup normal bagi anak dengan disabilitas, namun perhatian terhadap hal ini masih kurang di negara-negara dengan pendapatan perkapita rendah. Proporsi anak usia sekolah dasar dengan disabilitas yang masuk ke kelas reguler di Amerika Serikat berkisar antara 30-70% dengan variasi sesuai dengan kebijakan daerah. Di New South Wales, Australia, setidaknya setengah anak dengan Sindrom Down yang lahir di tahun 1970-an menerima pendidikan dasar seperti anak dengan perkembangan normal. Sedangkan di Inggris, anak-anak tersebut dimasukkan dalam sekolah khusus. Penelitian di Amerika maupun Jepang menyatakan bahwa pemisahan tersebut dapat mempersempit kesempatan anak-anak Sindrom Down untuk berpartisipasi penuh dalam komunitas.¹⁰²

Konteks di mana interaksi sosial tersebut berlangsung dapat memengaruhi kualitas dari interaksi. Anak usia prasekolah dengan disabilitas ringan menunjukkan interaksi sosial yang lebih sering

dan tingkatan yang lebih tinggi untuk permainan sosial ketika mereka bermain dengan anak normal. Anak usia prasekolah dengan disabilitas lebih independen akan berinteraksi lebih banyak jika mengikuti kelas dengan karakteristik serupa (misalnya ukuran kelas dan jenis kegiatan) dibandingkan dengan kelas yang didesain untuk anak tanpa disabilitas.¹⁰²

Sigman dan Ruskin melaporkan bahwa keterlambatan pada bahasa tidak berhubungan dengan keterlambatan nonverbal lainnya atau keterampilan bermain pada anak Sindrom Down. Bahkan, mereka menemukan bahwa anak usia prasekolah dengan Sindrom Down lebih responsif terhadap penampakan emosi orang dewasa dan secara rutin menginisiasi interaksi sosial dengan orang dewasa. Frekuensi interaksi sosial dini dengan orang dewasa berhubungan dengan keterlibatan ke kelompok sosial serupa di masa kecil sebelumnya. Observasi di tempat bermain dan kelas menunjukkan bahwa anak sebaya menerima lebih dari 70% ajakan bermain dari anak Sindrom Down, dan anak Sindrom Down menerima banyak ajakan bermain dari sekelilingnya mencapai 73%. Walaupun anak Sindrom Down memiliki keterlambatan kognitif dan bahasa ekspresif, kemampuan nonverbal termasuk memberikan perhatian dan respons sosial akan membantu mengatasi keterlambatan pada kognisi dan bahasa dalam kompetensi sosialnya. Banyak anak dengan Sindrom Down yang dilaporkan memiliki sahabat baik, termasuk teman dari kelompok normal.⁸²

Alton (2001) menyatakan bahwa perkembangan sosial pada anak dengan Sindrom Down biasanya baik, mereka dapat beradaptasi secara sosial dengan lebih baik bila dibandingkan dengan anak lain yang juga mempunyai masalah kognisi dan komunikasi. Hal ini dapat membantu mereka dalam berpartisipasi pada kegiatan lingkungan. Komplikasi yang paling sering dijumpai akibat terganggunya perkembangan kognisi dan juga bahasa adalah anak akan lebih berisiko mengalami masalah sosial dan perilaku. Anak yang perkembangan kognisinya terganggu akan mengalami kesulitan dalam berhubungan sosial dan pengendalian diri terhadap perilakunya. Beberapa anak dengan Sindrom Down mengalami

kecemasan yang besar sehingga memerlukan suatu ritual tertentu yang dapat mengurangi kecemasan mereka.^{88,103}

Buckley (2002) menyatakan bahwa anak dengan Sindrom Down akan lebih mudah belajar melalui melihat, meniru, dan kemudian mengerjakan. Pemahaman mereka akan lebih baik melalui partisipasi, latihan, dan umpan balik daripada melalui penjelasan. Anak dengan Sindrom Down perlu berteman dengan 2 macam kelompok orang: mereka akan belajar banyak dari anak normal dan akan mengalami kepuasan serta keberhasilan bila mereka bergaul dengan teman yang juga Sindrom Down.¹⁰³

Secara umum, berikut ini adalah tonggak perkembangan motorik kasar, motorik halus, komunikasi, aspek personal, dan aspek sosial pada anak dengan Sindrom Down, dengan mengetahuinya lebih dini, maka diharapkan keterlambatan pada tiap aspek dapat segera diidentifikasi untuk kemudian ditindaklanjuti.¹⁰⁴

BAB 8

INTERVENSI TUMBUH KEMBANG ANAK DENGAN SINDROM DOWN

8.1 DEFINISI DAN WAKTU PEMBERIAN INTERVENSI

Intervensi adalah program terapi, latihan, dan aktivitas sistematis yang didesain untuk mengatasi keterlambatan perkembangan yang spesifik untuk anak dengan Sindrom Down.¹⁰³

Intervensi dini meliputi variasi dari program edukasi dan terapi yang ditujukan untuk keluarga dan anak dengan keterlambatan perkembangan, khususnya program intervensi dini yang ditujukan untuk bayi dan anak usia kurang dari 3 tahun dan beberapa intervensi dini hingga usia 6 tahun. Usia awal intervensi tergantung dari jenis disabilitas, namun umumnya dimulai segera setelah keterlambatan atau faktor risiko diketahui. Intervensi meliputi banyak pilihan layanan dan program yang bertujuan untuk memelihara maupun memaksimalkan perkembangan anak. Tujuan utama intervensi dini adalah memaksimalkan kompetensi peserta di seluruh domain perkembangan serta untuk mencegah dan meminimalkan

keterlambatan. Proses intervensi ini juga membantu keluarga untuk menghadapi tantangan sehari-hari di rumah dan di masyarakat.¹⁰⁶

Secara umum, intervensi dini menggunakan teknik yang diambil dari fisioterapi, terapi okupasional, psikologi perkembangan, dan pendidikan. Baru sedikit perhatian diberikan pada nutrisi, walaupun telah diketahui bahwa perkembangan kognitif pada anak yang disusui ibunya lebih baik secara signifikan dibanding dengan yang diberi formula.¹⁰⁴ Intervensi dini meliputi deteksi dini, intervensi berpusat pada anak dan keluarga, dan dukungan psikologis untuk orang tua dan interdisipliner yang terdiri atas dokter, dokter anak, dokter komunitas, petugas medis yang berkunjung ke rumah, terapis okupasional, fisioterapis, terapis bicara, dan pekerja sosial. Kunci sukses dari intervensi dini adalah kolaborasi dari anggota tim dan pengasuh dalam pengaturan di rumah.⁸²

Program intervensi dini ditujukan untuk anak-anak kecil yang memiliki atau berisiko mengalami keterlambatan perkembangan. Tiga kelompok risiko yang sudah diidentifikasi, yaitu 1) Anak dengan faktor risiko lingkungan yang dirugikan secara fisik maupun sosial yang dapat membatasi pertumbuhan dan perkembangan; 2) Anak dengan faktor risiko biologis yang mengalami keterlambatan perkembangan (misalnya prematuritas, sindrom fetal alkohol, dan asfiksia); dan 3) Anak yang telah didiagnosis memiliki kondisi medis yang memiliki efek terhadap perkembangan (misalnya Sindrom Down).¹⁰⁷

Salah satu yang sering diperdebatkan adalah terminologi “dini” pada intervensi dini. Dini dapat memiliki dua arti, dini sejak awal hidupnya, dan dini sejak munculnya suatu kondisi. Masing-masing memiliki keuntungan dan kerugiannya sendiri terhadap intervensi. Keuntungan dari memulai intervensi sejak dini adalah otak masih sangat plastis di periode ini. Otak plastis khususnya di fase setelah migrasi neuron dalam saat pertumbuhan dendrit dan sinaps sangat aktif. Plastisitas otak yang tinggi berada pada usia 2-3 bulan sebelum dan 6-8 bulan setelah usia matang.¹⁰⁸ Umumnya intervensi pada anak dengan gangguan perkembangan dimulai lebih lambat ketika mulai

ada gangguan. Keuntungan dari memulai intervensi lebih lambat di antaranya adalah intervensi dapat diterapkan ke anak yang memang membutuhkan dan tujuan dari intervensi dapat diformulasikan lebih mudah. Kerugian yang paling penting adalah intervensi tersebut relatif dimulai ketika otak sudah tidak plastis lagi.¹⁰⁶

8.2 INTERVENSI MOTORIK

Anak dengan Sindrom Down memiliki kombinasi pola respons otot primitif yang terpadu dan terkoordinasi lebih terpusat. Hal ini disebabkan karena mielinisasi dari neuron desendens dari otak dan neuron batang otak, dan pengurangan keduanya di pusat saraf yang lebih tinggi, seperti korteks motorik, ganglia basalis, cerebelum, dan batang otak. Berdasarkan pengamatan perilaku perkembangan mental, penelitian terkait intervensi dini untuk anak dengan Sindrom Down dengan berbagai teknik rangsangan dapat memberikan hasil yang bervariasi.^{81,109}

Semakin cepat diagnosis dibuat, semakin cepat intervensi dapat dimulai. Perubahan patologi jumlah neuron, perubahan ukuran cerebrum, gangguan maturasi dari sistem saraf pusat, dan proses patofisiologi mengarah pada keterlambatan perkembangan motorik, khususnya setelah usia 6 bulan. Kemampuan anak untuk mengembangkan kemampuan motorik setelah usia 6 bulan dapat berkembang lebih lambat dibandingkan fungsi lain karena anak dengan Sindrom Down membutuhkan lebih banyak waktu dan usaha dibandingkan anak dengan perkembangan normal (misalnya keterampilan antigravitasi seperti berdiri).¹¹⁰

Anak Sindrom Down umumnya mulai berjalan lebih lambat satu tahun dibandingkan anak normal. Keterlambatan ini adalah bagian dari tahapan keterlambatan yang menyebabkan perbedaan antara anak Sindrom Down dengan anak normal. Berjalan adalah keterampilan yang menonjol untuk anak kecil karena dampak multi dimensionalnya, pengaruhnya terhadap fungsi kognitif, sosial, dan perkembangan motorik. Ketika anak dengan Sindrom Down mulai berjalan, kesempatan untuk berinteraksi dan bermain dengan anak

seusianya meningkat dengan signifikan. Permainan yang melibatkan aktivitas motorik menyediakan eksplorasi dan kesempatan untuk fungsi kognitifnya berkembang.¹¹¹

Sebuah penelitian yang membandingkan efektivitas dua jenis intervensi motorik, *Neuro Developmental Treatment* (NDT) dan *Developmental Skills* pada anak Sindrom Down dengan keterlambatan motorik terkait hipotonisitas dan palsy serebral dengan keterlambatan motorik berpola motorik atipikal. NDT dikembangkan di Inggris untuk terapi anak dengan palsy serebral dan dewasa dengan stroke dengan cara mengasuh anak untuk menghambat tonus abnormal dan memfasilitasi reaksi otomatis, seperti *righting* dan keseimbangan untuk mencapai pola gerak normal. Intervensi *Developmental Skill* berfokus pada pembelajaran tahapan perkembangan motorik normal pada tingkatan selanjutnya yang lebih tinggi. Strategi instruksional cenderung mengarah ke perilaku alamiah, di mana anak didorong untuk terlibat dalam latihan atau kegiatan bermain terstruktur dengan target spesifik. Dari penelitian ini, didapatkan hasil bahwa *Developmental Skills* lebih efektif pada anak dengan Sindrom Down, sedangkan NDT lebih efektif pada anak dengan palsy serebral. Efek dari intervensi tidak sepenuhnya berdasar pada jenis intervensinya, namun dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti pelatihan intervensi, frekuensi latihan, tingkat komprehensif program, dan keterlibatan orang tua. Rata-rata perkembangan motorik tidak berubah selama intervensi, baik bagi penerima terapi NDT maupun *Developmental Skills*. Perbedaan dampak motorik yang bermakna adalah kontribusi dari jumlah sesi.¹¹²

Intervensi olahraga dan aktivitas fisik telah banyak diteliti memberi manfaat terhadap ketahanan otot dan kardiovaskular, meningkatkan kekuatan, dan menurunkan persentase lemak tubuh pada individu dengan Sindrom Down. Sebuah *systematic review* oleh Hardee dan Fetters (2017) terhadap 525 peserta dari 19 studi pada usia kurang dari 18 tahun, memberikan hasil bahwa intervensi olahraga dapat mendukung aktivitas sehari-hari.¹¹³

Terdapat peningkatan bukti yang menyatakan bahwa anak Sindrom Down menunjukkan perbedaan dalam pemrosesan

informasi pada awal perkembangannya. Misalnya bayi secara signifikan menunjukkan hubungan sosial yang lebih sedikit (menunjuk, menatap mata, dan memberi perhatian) yang mengarahkan ke perhatian dan aksi, memanipulasi mainan lebih jarang, lebih cenderung memegang mainan saja, dan menunjukkan perilaku yang lebih pasif dalam menanggapi perhatian ibu. Kesulitan dalam keterlibatan, pemrosesan informasi, dan manipulasi mainan secara fisik dapat mengganggu kemampuan anak untuk secara aktif menggali dan memahami lingkungan. Kompetensi motorik perseptual (seperti menatap mata dan memberi perhatian pada suatu objek, orang dan lingkungan) dapat diajarkan dengan permainan untuk memaksimalkan kualitas hubungan interaksi antara orang tua dan bayi Sindrom Down. Intervensi didesain untuk menargetkan domain spesifik seperti motorik dan bahasa dalam konteks yang lebih luas dan terintegrasi.¹¹⁴

Tidak seperti kelompok anak dengan keterlambatan bicara dan bahasa yang lain, anak Sindrom Down dapat diidentifikasi sejak lahir sehingga intervensi dapat dimulai sejak awal. Melatih orang tua menjadi terapis utama bagi anak tentu sangat penting adanya, sejalan dengan penelitian yang menyatakan bahwa interaksi orang tua dengan anak melibatkan perkembangan kognitif dan komunikasi. Hubungan orang tua dan anak mulai terganggu oleh Sindrom Down sejak usia lima bulan. Salah satu aspek yang penting adalah responsivitas. Sebagai contoh, Mahoney menemukan bahwa anak dengan Sindrom Down memiliki skor lebih tinggi di domain mental *Bayley Scales of Infant Development* (BSID) jika ibunya menggunakan gaya interaksi responsif ketika bermain dengan anaknya dibandingkan anak dengan ibu yang menggunakan lebih banyak gaya mengajar direktif. Penelitian Martin pada tahun 2009 menyarankan untuk memberi kosakata yang lebih sederhana dalam komposisi maupun variabilitas untuk anak Sindrom Down.¹⁸

Intervensi bahasa bagi individu dengan Sindrom Down ditujukan untuk memperbaiki fungsi komunikasi, akademik, sosial, dan vokasional. Prioritas target intervensi perlu mempertimbangkan prioritas keluarga, tingkat keparahan, dan kepentingan fungsi

akademik dan sosial. Pengetahuan tentang fenotip kognitif dan tingkah laku Sindrom Down, termasuk profil neurokognitif dan perkembangan yang dapat mengarahkan pada intervensi yang diberikan. Misalnya, strategi intervensi yang menekankan pada memori visual, seperti gambar yang menarik secara visual pada buku cerita dapat meningkatkan pembelajaran pada anak Sindrom Down.¹¹⁵ Intervensi dini lebih efektif dibandingkan intervensi yang lebih lambat untuk anak dengan Sindrom Down, bahkan ketika intervensi itu tertunda dalam waktu 2 bulan. Pelatihan keterampilan prelinguistik dan edukasi orang tua dapat menjadi intervensi yang efektif untuk anak dengan Sindrom Down yang memproduksi sedikit bahkan tidak sama sekali kata.¹¹⁵

8.3 INTERACTIVE FOCUSED STIMULATION

'Intensive focused stimulation' yang dikenal juga sebagai *'responsivity education/teaching'* atau *'naturalistic teaching'* memiliki tujuan untuk melatih pengasuh mengenali dan merespons komunikasi dan sosialisasi nonverbal pada anak untuk mendorong penggunaan komunikasi konvensional (verbal). Salah satu contoh programnya adalah *'It takes two to talk'* yang mengedukasi orang tua tentang pentingnya perilaku berorientasi pada anak untuk mendorong kemunculan atensi, interaksi resiprokal, dan membantu anak untuk mengaplikasikan bahasa dalam interaksi sehari-hari. *'Enhanced Millieu Teaching'* (EMT) adalah versi lain dari intervensi jenis ini yang mengombinasikan beberapa elemen dari pendidikan responsif dengan strategi perilaku dan pengajaran melalui pemberian model dan pengaturan lingkungan yang mendukung.¹⁸

Beberapa program (seperti pengajaran prelinguistik) mengombinasikan elemen-elemen dari intervensi orang tua dengan intervensi langsung dari klinisi. Intervensi dengan mediasi orang tua sering kali dilakukan di sesi kelas berkelompok di mana mereka belajar tentang strategi komunikasi dan secara rutin merekam interaksi dengan anak mereka untuk mendapatkan umpan balik dan target latihan dari klinisi. Sebagai alternatif, intervensi dapat

diberikan berbasis individual, di mana klinisi dan orang tua bekerja bersama untuk menentukan target pencapaian orang tua-anak. Orang tua dilatih oleh klinisi melalui diskusi, permainan peran, dan umpan balik dari video rekaman.¹⁸

Intervensi berbasis orang tua muncul dari observasi alamiah dari interaksi dua arah antara anak dengan Sindrom Down dengan orang dewasa. Peningkatan komunikasi nonverbal maupun verbal dari anak dapat mengubah respons orang dewasa (respons kontingen) yang dapat mendukung perkembangan komunikasi pada anak. Komunikasi di antara keduanya dapat berubah dari waktu ke waktu dan berdampak secara timbal balik. Intervensi ini mengajak orang dewasa menjadi lebih peka terhadap komunikasi dan interaksi anak dan mengubah responsnya dengan tujuan mendorong anak untuk meningkatkan komunikasi verbal, nonverbal, maupun keduanya (misalnya menunjuk dan gerakan tubuh).¹⁸

Ada banyak aspek yang dapat memengaruhi efektivitas intervensi, di antaranya bagaimana dan oleh siapa intervensi ini diberikan, implementasi strategi oleh orang tua, dan kemampuan anak, hubungan pengasuh dengan klinisi. Sebuah studi menyatakan bahwa gaya interaksi ibu dan tingkat pendidikan sebelum terapi memberikan dampak pada intervensi serupa. Bagi anak, penelitian sebelumnya menyatakan bahwa kemampuan kognitif dan bahasa dasar dapat memengaruhi respons anak terhadap intervensi jenis ini.¹⁸

8.4 PROGRAM LITERASI DINI UNTUK ANAK DENGAN SINDROM DOWN

Telah disadari sekarang bahwa anak Sindrom Down dapat dan seharusnya diajar untuk membaca dan menulis. Literasi adalah kombinasi dari kemampuan kognitif dan bahasa, namun membaca dan menulis adalah keterampilan berbasis bahasa. Beberapa studi tentang intervensi yang menargetkan literasi dini dengan siswa Sindrom Down. Studi heterogen ini mempertimbangkan usia kronologis dan kemampuan peserta, walaupun kebanyakan studi

ditujukan untuk siswa yang lebih tua dibandingkan usia prasekolah. Penelitian menyatakan bahwa dengan instruksi yang jelas dan sistematis, siswa dengan Sindrom Down dapat mengembangkan keterampilan literasi dini termasuk pengetahuan nama dan bunyi huruf (*letter names* dan *letter sounds*), membaca kata yang sering digunakan dan kata sederhana, mengidentifikasi huruf awal maupun bunyi akhir kata, dan menggabungkan bunyi untuk membentuk kata-kata. Respons terhadap intervensi sangat bervariasi dan tidak semua anak mengalami peningkatan dari setiap pengukuran.¹¹⁶

Sebuah penelitian tentang program literasi dini dilakukan oleh Collozo dkk (2016) di Canada pada anak dengan usia 3-6 tahun. Program membaca dini berjalan selama 45 minggu. Terdiri atas sesi individu bersama guru bersertifikat dengan latihan tambahan reguler. Untuk memulai, anak memilih sebuah buku dari koleksi pribadinya untuk dibacakan oleh guru. Kemudian, guru akan memilihkan sebuah buku untuk dibaca bersama dengan siswa. Buku-buku ini menargetkan kata-kata spesifik yang bermakna bagi setiap anak dan kata-kata awal dari daftar *Fry*. Kata-kata dalam setiap halamannya berkisar antara dua hingga lima kata, tergantung tingkatan masing-masing siswa sesuai dengan berjalannya program. Kebanyakan cerita diambil dari situs *Reading A-Z* (<https://www.readinga-z.com>), yang menyediakan cerita bergambar dengan teks yang mengandung kata-kata dengan frekuensi tinggi. Setiap buku cerita diidentifikasi dengan tingkatan membaca sesuai dengan *Common Core State Standards* tahun 2010. Buku yang مخصوص untuk siswa bertujuan untuk menyesuaikan ketertarikan anak (seperti makanan, kegiatan) dan kata-kata yang bermakna (seperti nama anggota keluarga). Setelah kegiatan membaca dua buku ini, anak diajak untuk berlatih membaca kata-kata yang sering digunakan dan bermain, berlatih nama dan bunyi huruf, dan tugas *Phonological Awareness (PA)*. Kegiatan PA berfokus pada deteksi suku kata, segmen bunyi fonem, dan kecocokan irama. Setiap sesi termasuk sesi membaca bersama dan diskusi sekitar 5-10 menit dengan orang tua setiap minggunya. Setiap minggunya, guru mengajarkan hingga empat kata, disesuaikan dengan kemajuan

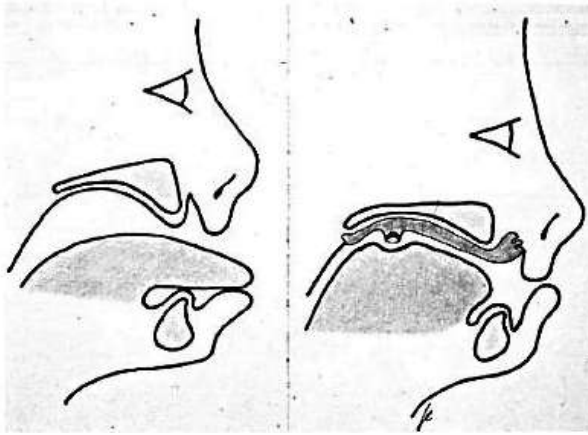
setiap siswa. Tujuannya adalah untuk mencapai keseimbangan antara latihan dan menjaga siswa tetap termotivasi. Beberapa siswa memerlukan *flash card* dengan teks bergambar di awal program. *Sight words* juga diintegrasikan dalam aktivitas bermain dalam bentuk gerak dan lagu. Pada akhir program, seluruh siswa telah terekspos dengan 20 *Fry words* pertama.¹¹⁶

8.5 TERAPI ORAL MOTOR

Pada tahun 1970, Castilo Morales mengembangkan sebuah program untuk mengurangi disfungsi oral fasial yang terdiri atas *orofacial therapy*, *body therapy*, dan *stimulating palate therapy*. *Orofacial* dan *body therapy* terdiri atas beberapa tipe latihan sentuhan, tekanan, elongasi, dan vibrasi untuk memperbaiki postur mulut dan badan. Tujuan dari terapi regulasi oral fasial adalah memundurkan lidah ke arah dorsokranial yang dikombinasikan dengan latihan otot dan stimulasi bibir atas yang tidak aktif. Plat palatal bermanfaat untuk melatih fungsi motorik mulut dan memperbaiki artikulasi.¹¹⁶



Gambar 8.1 Anak Sindrom Down tanpa plat stimulasi (kiri); Anak yang sama dengan plat stimulasi (kanan). (Sumber: Svensson H, Eriksson I, 2017)



Gambar 8.2 Gambar skematik anak dengan otot oral fasial hipotonus dan lidah protrusi (kiri); Gambar skematik anak dengan otot oral fasial hipotonus yang diberi plat stimulasi (kanan). (Sumber: Svensson H, Eriksson I, 2017)

8.6 INTERVENSI SENSORIS

Anak dengan Sindrom Down memiliki disfungsi sensoris integrasi sebagai dampak dari terbatasnya pengalaman sensoris karena kurangnya kontrol motorik. Permasalahan fisik, kognitif, dan sensoris integrasi menurunkan kemampuan fungsional anak untuk beraktivitas sehari-hari. Pendekatan neurodevelopmental, terapi sensoris integrasi dan stimulasi vestibular telah digunakan untuk memperbaiki fungsi tersebut pada anak dengan Sindrom Down.⁸¹

Intervensi berbasis sensoris adalah pendekatan yang sering dilakukan untuk mengatasi masalah perilaku pada anak, terdiri atas intervensi berbasis taktil, proprioseptif, dan vestibular. Stimulasi taktil meliputi sensasi sentuhan terhadap objek dan lingkungan yang berbeda. Sensasi sentuhan yang berbeda seperti dingin, hangat, nyeri, halus, dan keras. Stimulasi proprioseptif menyediakan sensasi ketika otot dan persendian diaktivasi oleh gerakan dan kontraksi otot.

Stimulasi vestibular adalah ketika seorang individu bergerak dalam suatu kecepatan dan arah tertentu. Stimulasi vestibular berhubungan dengan keseimbangan tubuh ketika bagian dalam telinga dari seseorang distimulasi dari beberapa bentuk gerakan kepala. Intervensi berbasis taktil seperti terapi pijat menjadi intervensi yang paling menjanjikan dalam mengurangi masalah perilaku.¹¹⁷

8.7 PIJAT BAYI

Pengayaan lingkungan (*Environmental Enrichment*) bermanfaat sebagai strategi dini noninvasif untuk efek positif plastisitas otak pada bayi dengan gangguan perkembangan. Paradigma pengayaan lingkungan didefinisikan sebagai kombinasi dari stimulasi kompleks dan stimulasi sosial serta sebagai dampak peningkatan stimulasi sensoris motoris. Pengayaan lingkungan pada tikus dengan stimulasi sensoris motoris serupa dengan teknik pijat bayi pada manusia. Pijat bayi tidak hanya model stimulasi taktil yang terstandar, namun juga mempunyai efek proprioseptif dan dimediasi oleh beberapa sensor lain, disediakan oleh tangan pengasuh, meliputi belaian pelan di setiap bagian tubuh, yang sekarang banyak digunakan dalam perawatan neonatus. Bukti bahwa efek pijat bayi dalam peningkatan berat badan, penurunan hormon stres seperti kortisol, pada hormon pertumbuhan dan pada IGF-1 ada pada bayi baru lahir dan bayi usia kurang dari satu tahun.¹¹⁸

Hipotesis bahwa pengayaan lingkungan dengan pijat bayi memberikan efek positif bagi perkembangan bayi dengan Sindrom Down, mendukung dan mempercepat maturasi fungsi visual yang memiliki peran penting untuk perkembangan kompetensi kognitif dan komunikasi sosial, terutama dalam tahun pertama. Pijat bayi adalah suatu proses kompleks yang dilandasi ide yang mengatur dan memfasilitasi kedekatan antara ibu dan bayi serta hubungan ibu dan bayi melalui kontak kulit ke kulit, stimulasi kinestetik, dan komunikasi ibu-bayi nonverbal (kontak mata, senyum sosial, meniru ekspresi, pengenalan dan interpretasi petunjuk komunikasi bayi, serta bahasa tubuh).¹¹⁸

Dalam sebuah penelitian oleh Giulia dkk (2014) di Italia tentang pijat bayi dan efeknya terhadap anak Sindrom Down, orang tua dilatih untuk melakukan pijatan oleh pemijat bayi bersertifikat internasional. Pijatan dilakukan sekali dalam sehari saat bayi terjaga atau tenang, setidaknya hingga usia 6 bulan. Setiap sesi terdiri atas 15 menit stimulasi taktil, diikuti 5 menit stimulasi kinestetik. Stimulasi dilakukan di kepala, leher, bahu, pantat, kedua kaki, dan tangan. Untuk fase kinestetik, bayi diletakkan dalam posisi *supine* dan orang tua membantu menggerakkan fleksi ekstensi secara pasif anggota gerakannya.¹¹⁸

8.8 TERAPI SENSORIS INTEGRASI

Pada tahun 1972, Ayres memperkenalkan konstruksi sensoris integrasi (SI). SI adalah proses neurologis yang mengatur sensasi tubuhnya sendiri dari lingkungan dan menggerakkan tubuh secara efektif di tengah lingkungan. SI terjadi di korteks otak dan membutuhkan keseimbangan antara sistem saraf sentral dan perifer, seperti halnya sistem neurologis eksitatori dan inhibitori. SI dipandang sebagai kebutuhan untuk menjaga peta tubuh seseorang. Terapi SI banyak digunakan pada anak dengan Sindrom Down.⁸¹

Sebuah penelitian oleh Uyanik (2003) di Turki membandingkan 3 kelompok anak dengan Sindrom Down yang mendapat terapi sensoris integrasi, sensoris integrasi dengan stimulasi vestibular, dan kelompok dengan terapi *neurodevelopmental*. Dari hasil *pre* dan *post test* pada kelompok pertama didapat perbaikan signifikan hanya pada sensoris integrasi dan kemampuan motorik halus ($p < 0,05$). Pada kelompok kedua (terapi sensoris integrasi dan stimulasi vestibular) didapatkan perbaikan signifikan pada kemampuan sensoris integrasi, sistem vestibular, motorik halus tangan, perkembangan refleks, dan insekualitas gravitasi ($p < 0,05$). Pada kelompok ketiga (terapi *neurodevelopmental*) terdapat perbedaan signifikan di seluruh kemampuan ($p < 0,05$). Stimulasi vestibular rotasional efektif untuk meningkatkan integrasi refleks, keseimbangan, fungsi intelektual, keterampilan persepsional motorik, pendengaran bahasa, dan

perkembangan sosio-emosional. Terapi *neurodevelopmental* memberikan perbaikan pada keseimbangan, koordinasi visual motorik, praxis, motorik halus, dan lokomotor setelah 3 bulan terapi.⁸¹

8.9 TERAPI OKUPASI

Terapi okupasi merupakan suatu terapi yang diberikan untuk melatih kemandirian, kognitif (pemahaman), kemampuan sensorik dan motorik anak dengan Sindrom Down. Terapi ini diberikan karena pada dasarnya anak Sindrom Down sangat bergantung dengan orang lain dan acuh sehingga mereka beraktfifitas tanpa berkomunikasi serta tidak mempedulikan orang lain. Terapi okupasi ini sangat membantu anak dalam mengembangkan kekuatan dan koordinasi otot. Terapi okupasi adalah intervensi kompleks berupa pendampingan untuk mencapai kesehatan dan kehidupan yang baik dengan memperbaiki kemampuan individu untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Aspek tersebut di antaranya sensoris motorik, perseptual, sistem kognitif, psikologis, sosial, simbolis, dan kultural dari perilaku.¹¹⁸

LAMPIRAN

Skala Perkembangan Anak Sindrom Down

Nama Pasien _____

Tanggal Tes _____

Umur Kronologis _____

Kelamin _____

Nama Wali/Orang Tua _____

Nama Pemeriksa _____

Alamat Pasien _____

No. Telepon Pasien _____

Skala Umur Tertinggi:

Anak dengan Perkembangan Sesuai: _____

Anak dengan Sindrom Down: _____

Diterjemahkan oleh Taufan Adtyawardhana dan Irwanto
Diadopsi dari “Developmental Scale for Children with Down Syndrome”
milik Thomas L. Layton, Ph.D
Penghargaan untuk Thomas L. Layton, Ph. D
Copyright © 2004 Extraordinary Learning Foundation 100 Meredith. Drive
Suite 100 Durham, NC 27713

Perbandingan Skala Perkembangan Anak Normal dan Anak Sindrom Down

Perkembangan Anak Normal	Anak Dengan Sindrom Down
0-5 bulan	
<ul style="list-style-type: none"> Bereaksi dengan suara Mengarahkan kepala ke arah sumber suara Melihat orang tua saat berbicara Menciptakan suara-suara (tertawa kecil, menangis) Anak menangis saat ingin sesuatu Mulai meniup gelembung busa Tidak ada suara saat diajak berkomunikasi Mata terpaku pada sendok atau botol Mengetahui saatnya minum bila melihat botol Tertawa saat main Tersenyum kepada orang tua Mencari lokasi pusat suara/yang berbicara 	<ul style="list-style-type: none"> Terkadang bereaksi dengan suara Tidak selalu mengarahkan kepala ke arah sumber suara Tidak selalu memerhatikan muka orang tua saat berbicara Membutuhkan pemeriksaan pendengaran Kurang vokalisasi (tidak menangis, kurang cerewet) Tidak ada suara saat diajak berkomunikasi

Perkembangan Anak Normal	Anak Dengan Sindrom Down
6-10 bulan	
<ul style="list-style-type: none"> Mengerti beberapa perintah verbal ("tidak" untuk tidak, "shhh" untuk diam) Mengerti beberapa gerak-isyarat (menggerakkan tangan untuk mengatakan ayo ke sini, menunjuk sesuatu untuk mengatakan lihat) Mengoceh (mengatakan "ba-ba-ba", "ma-ma") Melambai untuk mengatakan selamat tinggal Mencoba berkomunikasi dengan gerakan Memberikan gerakan sebagai bantahan Menunjuk ke arah suatu objek dan gambar Mencoba mengulangi suatu suara Mengerti 10-15 kata Sadar akan nama sendiri Ekstensi tangan sebagai isyarat untuk digendong Mengulum sedotan Duduk tanpa bantuan Bisa berdiri beberapa saat Bermain dengan mainan sesuai usia 	<ul style="list-style-type: none"> Mengerti kata "tidak" untuk tidak Tidak mengoceh sampai 10-12 bulan Memerhatikan muka saat seseorang bicara Tersenyum kepada orang tua Bisa menemukan sumber suara Mengerti 2-4 kata Belum bisa bicara Tidak ada isyarat-isyarat Bergantung kepada orang tua

Perkembangan Anak Normal	Anak Dengan Sindrom Down
11-15 bulan	
<ul style="list-style-type: none"> Berbicara kurang dari 10 huruf Bisa menirukan suara binatang Mengerti 50 kata Mengenal nama-nama keluarga Mendengarkan cerita pendek Respons dengan pertanyaan Memberikan mainan bila diminta Tidak suka bila mainannya diambil Mulai bersuara kepada orang lain Menirukan suara dan perbuatan yang sering dilihat Memperkenalkan suatu barang kepada orang lain Bisa memberi makan Bisa membelai boneka Mengikuti perintah Berjalan pada usia 12 bulan 	<ul style="list-style-type: none"> Mengerti 20 kata Bisa meniup gelembung Mencoba berkomunikasi dengan gerakan Bisa berdiri beberapa saat (sekitar usia 12 bulan) Mengunyah makanan lunak Mengerti beberapa perintah verbal ("tidak" untuk tidak, "shhh" untuk diam) Mengerti beberapa gerak-isyarat (menggerakkan tangan untuk mengatakan ayo ke sini, menunjuk sesuatu untuk mengatakan lihat) Melambai untuk mengatakan selamat tinggal Penggunaan tanda kebiasaan terbatas Mengucapkan kata pertama

Perkembangan Anak Normal	Anak Dengan Sindrom Down
16-20 bulan	
<ul style="list-style-type: none"> Berbicara 15-20 kata Memproduksi suara yang dikenal Mengatakan nama bila ditanya Mengerti 50-100 kata Bisa menaikkan dan menurunkan intonasi suara Banyak bertanya Bisa menunjuk ke arah jari kaki, mata, dan hidung Mengikuti satu perintah sederhana Merespons dengan kontak mata, mengulang atau dijawab 	<ul style="list-style-type: none"> Mengidentifikasi dengan menunjuk Mengulum sedotan Mengunyah makanan padat Berjalan (sekitar umur 18 bulan) Mencari mainan untuk bermain sesuai dengan mainannya Mendengarkan cerita pendek Tidak nyaman bila mainannya diambil Mengerti 40-60 kata Mengenal nama-nama keluarga

Perkembangan Anak Normal	Anak Dengan Sindrom Down
21-25 bulan	
<ul style="list-style-type: none"> • Mengerti 200-300 kata • Mengucapkan 50 kata dengan jelas • Mulai bisa mengucapkan 2 kata • Mulai untuk menggunakan kata kerja dan kata sifat • Bisa mengganti kata diri sendiri dengan aku/saya • Menjawab pertanyaan “di mana” dan “apa” • Mendengarkan cerita panjang • Melakukan perintah dengan dua langkah 	<ul style="list-style-type: none"> • Mengerti 100-125 kata • Bicara 3-6 kata • 10-15 isyarat • Bisa menyuapi makan • Bisa membelai sebuah boneka • Mengikuti perintah satu langkah • Memberikan mainan atau suatu objek bila diminta • Memulai vokalisasi kepada orang lain • Mengimitasikan suara dan perbuatan yang familiar • Bisa menirukan suara binatang • Menunjukkan beberapa objek kepada orang lain • Merespons dengan kontak mata, mengulang atau dijawab
Perkembangan Anak Normal	Anak Dengan Sindrom Down
26-30 bulan	
<ul style="list-style-type: none"> • Mengerti 300-500 kata • Mengucapkan 50 kata dengan jelas • Mencocokkan warna • Memiliki jadwal tidur • Mengenal satu atau dua warna • Menggunakan pernyataan negatif • Berbagi mainan • Bisa mengacu kepada diri sendiri dengan kata ganti • Menggunakan kalimat mengandung 2 kata • Bisa mengacu kepada sendiri dengan nama • Mengerti konsep dari “yang pertama” 	<ul style="list-style-type: none"> • Mengerti 150-175 kata • Mengucapkan 10-20 kata • Menggunakan 20-25 isyarat • Mengatakan namanya bila ditanya • Bisa menunjuk ke arah jari kaki, mata, dan hidung • Mengucapkan “tidak” • Mengikuti perintah mudah dengan satu langkah • Mendengarkan cerita pendek saat dibacakan • Merespons dalam pertanyaan ya/tidak • Memberikan mainan atau suatu objek bila diminta

Perkembangan Anak Normal	Anak Dengan Sindrom Down
31-35 bulan	
<ul style="list-style-type: none"> • Mengerti 500-900 kata • Mengerti beberapa kata kerja • Berbicara 100 kata • Menguasai konsonan p, m, n, w, b • Memulai bilangan 3 digit • Bisa menggunakan preposisi • Terkadang memunculkan beberapa kata ganti • Menggunakan nama depan dan belakang • Menghitung sampai lima • Tertarik dengan alasan sesuatu • Mengetahui bagian suatu objek 	<ul style="list-style-type: none"> • Mengerti 180-250 kata • Mengucapkan 30-80 kata dengan jelas • Memunculkan 13-20 tanda • Memproduksi suara yang dikenal • Menjawab pertanyaan mudah • Mendengarkan cerita yang lebih panjang • Melakukan perintah dengan satu langkah • Mengerti konsep dari pertama
Perkembangan Anak Normal	Anak Dengan Sindrom Down
36-40 bulan	
<ul style="list-style-type: none"> • Menguasai konsonan b, d, k, g, f, y • Mengerti 1.200 kata • Mengucapkan 200-500 kata dengan jelas • Mendengarkan cerita berdurasi 20 menit • Mencocokkan warna • Mengerti di dalam/di atas/di bawah, besar/kecil • Menjawab pertanyaan “siapa, mengapa, di mana, berapa” • Menanyakan pertanyaan simpel (“apa itu?”) • Mengulangi kalimat dengan 6 atau tujuh suku kata • Ikut serta dalam percakapan singkat • Menggunakan bahasa dengan imajinasi • Meminta penjelasan akan sesuatu • Bercerita dari ide yang tidak berhubungan 	<ul style="list-style-type: none"> • Mengerti 250-400 kata • Mengucapkan 90-150 kata dengan jelas • Memunculkan 10-15 isyarat • Mulai menyampaikan minimal dua ungkapan • Menyatakan beberapa nama warna • Menghitung 3 objek • Memilih cerita sendiri • Melakukan perintah dengan dua langkah • Bisa menaikkan dan menurunkan intonasi suara • Mengikuti cerita lebih panjang

Perkembangan Anak Normal	Anak Dengan Sindrom Down
41-59 bulan	
<ul style="list-style-type: none"> • Mengerti 2500 kata • Mengucapkan 1.500-2.000 kata • Berbicara dengan sangat jelas • Mengenali kebanyakan warna utama • Menghitung 10 objek • Mengulangi 4 digit angka • Menggunakan pertanyaan “apa yang dilakukan?” • Mengklasifikasi berdasarkan bentuk warna • Menanyakan arti dari sebuah kata • Menceritakan cerita panjang • Menggunakan istilah “ini, itu, di sini, di sana” • Bercerita: Tidak fokus dan tidak ada karakter utama • Mengenali beberapa tanda seperti tanda McDonald's, rambu-rambu lalu lintas 	<ul style="list-style-type: none"> • Mengerti 500-900 kata • Mengucapkan 200-300 kata • Terbatas simbol-suara • Mengulangi 3 digit angka • Mengerti di dalam/di atas/di bawah, besar/kecil • Menggunakan pernyataan negatif • Menceritakan cerita pendek • Mengenali beberapa tanda seperti tanda McDonald's dan rambu-rambu lalu lintas • Mengetahui sebagian besar huruf dalam alfabet • Membaca 15-20 kata • Mengetahui pertama dan terakhir
Perkembangan Anak Normal	Anak Dengan Sindrom Down
60-71 bulan	
<ul style="list-style-type: none"> • Mengerti 13.000 huruf • Mengerti istilah “lawan/lawan kata” • Mengerti lebih/kurang, beberapa/ banyak/sedikit, paling banyak /paling sedikit, sebelum/sesudah/ sekarang/nanti • Mengerti sebagian dan semuanya • Menghitung 12-20 objek • Menyatakan huruf-huruf dalam alfabet • Mengetahui pertama, kedua, ketiga • Menyatakan nama-nama hari • Menggunakan semua kata ganti 	<ul style="list-style-type: none"> • Menggunakan kalimat dengan 3-4 kata • Mengucapkan 100-400 kata dengan jelas • Mengerti 500-900 kata • Menghitung 10 objek • Menggunakan kata kerja dan kata sifat • Bisa mengacu kepada diri sendiri dengan kata ganti • Menggunakan beberapa kata ganti • Menanyakan pertanyaan simpel • Ikut serta dalam percakapan singkat • Membaca cerita pendek • Mempunyai suara cedal beberapa kata

DAFTAR PUSTAKA

1. Shin M, Besser LM, Kucik JE, Lu C, Siffel C, Correa A. Prevalence of Down syndrome among children and adolescents in 10 regions of the United States. *Pediatrics*. 2009; 124: 1565–71.
2. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Reymond A, Deutsch S. Chromosome 21 and Down Syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet*. 2005; 5: 725–38.
3. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. Down syndrome: an insight of the disease. *J Biomed Sci*. 2015; 22(1): 41.
4. Hall J. Chromosomal clinical abnormality. Dalam: Berhman RE, Kliegman RM, Jehnson HB, penyunting. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Edisi ke-17. Philadelphia: Saunders; 2003. h. 382–91.
5. Menkes JH, Falk RE. Chromosomal anomalies and contiguous gene syndromes. Dalam: Menkes JH, Sarnat HB, penyunting. *Child Neurology*. Edisi ke-6. Los Angeles: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000.

6. Leshin L. Trisomy 21: The story of Down syndrome. Dalam: Cohen, Nadel, Madnick, penyunting. Down Syndrome: Vision for the 21st Century. Toronto: Wiley; 2002.
7. Marttala J, Yliniem O, Glissler M, Nieminen P, Ryynanen M. Prevalence of Down syndrome in a pregnant population in Finlandia. *Acta Obstet Gynecol.* 2010; 89: 715–7.
8. Murthy SK, Malhotra AK, Mani S, et al. Incidence of Down syndrome in Dubai, UAE. *Med Princ Pract.* 2007; 16: 25–8.
9. Weijerman ME, van Furth AM, Vonk Noordegraaf A, van Wouwe JP, Broers CJ, Gemke RJ. Prevalence, neonatal characteristics and first year mortality of Down syndrome. *J Pediatr.* 2008; 152: 15–9.
10. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007; 13: 221–7.
11. Evans-Martin FF. Genes & disease: Down syndrome. Edisi ke-1. New York: Chelsea House Books; 2009.
12. The Down Syndrome Collaborative Group. Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. *N Engl J Med.* 1991; 324: 872–6.
13. Sommer, CA, Silva H. Trisomy 21 and Down syndrome - A short review. *Braz J Biol.* 2008;68:447-52.
14. Hernandez D, Fisher E. Down syndrome genetics: unravelling a multifactorial disorder. *Hum Mol Genet.* 1996; 5 Spec No: 1411–6.
15. Jaruratanasirikul S, Koranantakul O, Chowvichian M, Limpitikul W, Dissaneevate P, Intharasangkanawin N, et al. A population-based study of prevalence of Down syndrome in Southern Thailand. *World J Pediatr.* 2017; 13: 63–9.
16. Martin GE, Klusek J, Estigarribia B, Roberts JE. Language characteristics of individuals with Down syndrome. *Top Lang Disord.* 2009(2); 112–32.
17. Te Kaat-van den Os DJA, Jongmans MJ, Volman McJM, Lauteslager PEM. Parent-implemented language interventions for children with a developmental delay: A systematic review. *J Policy Pract Intellect Disabil.* 2017; 14: 129–37.
18. Devlin L, Morrison P. Accuracy of the clinical diagnosis of Down syndrome. *Ulster Med J.* 2004; 73: 4–12.
19. Kava MP, Tullu MS, Muranjan MN, Girisha KM. Down syndrome: clinical profile from India. *Arch Med Res.* 2004; 35: 31–5.

20. Thomas K, Bourke J, Girdler S, Bebbington A, Jacoby P, Leonard H. Variation over time in medical conditions and health service utilization of children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2011; 158: 194–200.
21. Epstein CJ. The consequences of chromosome imbalance. *Am J Med Genet Suppl.* 1990; 7: 31–7.
22. Gardiner K, Davisson M. The sequence of human chromosome 21 and implications for research into Down syndrome. *Genome Biol.* 2000; 1: 1–9.
23. Belmokhtar F, Belmokhtar R, Kerfouf A. Cytogenetic study of Down syndrome in Algeria: report and review. *J Genet Syndr Gene Ther.* 2016; 7: 280.
24. Chaabouni H, et al. Epidemiologic and genetic study of trisomy 21 in Tunisia. *Tunis Med.* 1999; 77(8-9): 407–14.
25. Verma IC, Lall M, Dua Puri R. Down syndrome in India--diagnosis, screening, and prenatal diagnosis. *Clin Lab Med.* 2012; 54: 1–10
26. Girirajan S. Parental-age effects in Down syndrome. *J Genet.* 2009; 88(1): 1–7.
27. Pritchard MA, Kola I. The “gene dosage effect” hypothesis versus the “amplified developmental instability” hypothesis in Down syndrome. *J Neural Transm Suppl.* 1999; 57: 293–303.
28. Patterson D. Genetic mechanisms involved in the phenotype of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007; 13: 199–206.
29. Korbel JO, Tirosh-Wagner T, Urban AE, Chen XN, Kasowski M, Dai L, et al. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106: 12031–6.
30. Ermak G, Harris CD, Battocchio D, Davies KJ. RCAN1 (DSCR1 or Adapt78) stimulates expression of GSK-3 β . *FEBS J.* 2006; 273(10): 2100–9.
31. Singh RO, Choy SJ, Cheng CC. First and mid three semester Down syndrome screening and detection. *Clin Perinatol.* 2004; 31: 677–94.
32. Reena MS, Pisani PO, Conversano F, Perrone E, Casciaro E, Renzo GCD et al. Sonographic markers for early diagnosis of fetal malformations. *World J Radiol.* 2013; 10: 356–71.
33. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2013; 41: 247–61.

34. Malone FD, D'Alton ME. First trimester sonographic screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2003; 102: 1066–79.
35. Shalu J, Sarita A, Inusha P, Parag T, Shubha P. Diagnosis of Down syndrome and detection of origin of nondisjunction by short tandem repeat analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2010; 14(4): 489–91.
36. Daniels G, Finning K, Martin P, Massey E. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal blood group phenotypes: current practice and future prospects. *Prenat Diagn.* 2009; 29: 101–7.
37. Costa JM, Benachi A, Gautier E. New strategy for prenatal diagnosis of X-linked disorders. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1502.
38. Wright CF, Burton H. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. *Hum Reprod Update.* 2009; 15: 139–51.
39. Alberry M, Maddocks D, Jones M, Abdel Hadi M, Abdel-Fattah S, Avent N, et al. Free fetal DNA in maternal plasma in anembryonic pregnancies: confirmation that the origin is the trophoblast. *Prenat Diagn.* 2007; 27: 415–8.
40. Hasle A, Gustafsson, Ollars B, Anneren G. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child.* 2002; 87: 97–103.
41. Chandra N, Cyril C, Lakshminarayana P, Nallasivam P, Ramesh A, Gopinath PM, et al. Cytogenetic evaluation of Down syndrome: a review of 1020 referral cases. *Int J Hum Genet.* 2010; 10: 87–93.
42. Genetics C, College CM, Christian R, College M, Srivastava VM. Comorbid medical conditions in Indian children with Down syndrome. *IJAR.* 2016; 6(9): 5–7.
43. Maslen CL, Babcock D, Robinson SW, Bean LJ, Dooley KJ, Willour VL, et al. CRELD1 mutations contribute to the occurrence of cardiac atrioventricular septal defects in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 2006; 140: 2501–5.
44. Craig B. Atrioventricular septal defect: from fetus to adult. *Heart.* 2006; 92(12): 1879–85.
45. Rup PA, Fouad GT, Egelston CA, Reifsteck CA, Oslon SB, Knosp WM, et al. Identification, genomic organization and mRNA expression of CRELD1, the founding member of a unique family of matricellular proteins. *Gene.* 2002; 293: 47–57.

46. Priestley MD, Water J, Maliszewska C, Latif F, Maher ER. Detailed mapping of a congenital heart disease gene in chromosome 3p25. *J Med Genet.* 2000; 37: 581–7.
47. Robinsom SW, Morris CD, Goldmuntz E, Reller MD, Jones MA, Maslen CL, et al. Missense mutation in CRELD1 are associated with cardiac atrioventricular septal defects. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 1047–52.
48. Waller DK, Anderson JL, Lorey F, Cunningham GC. Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infant's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. *Teratology.* 2000; 62: 36–41.
49. Hawli Y, Nasrallah M, Fuleihan GE-H. Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5: 327–34.
50. Roper RJ, Reeves RH. Understanding the basis for Down syndrome phenotypes. *Plos Genet.* 2006; 2: 231–6.
51. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukemia and solid tumors in individuals with Down's syndrome. *Lancet.* 2000; 355: 165–9.
52. Wechsler J, Greene M, McDevitt MA, Anastasi J, Karp JE, Le Beau MM, et al. Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat Genet.* 2002; 32: 148–52.
53. Shivdasani RA, Fujiwara Y, McDevitt MA, Orkin SH. A lineage-selective knockout establishes the critical role of transcription factor GATA-1 in megakaryocyte growth and platelet development. *EMBO J.* 1997; 16: 3965–73.
54. Berrocal T, Lamas M, Gutiérrez J, Torres I, Prieto C, del Hoyo ML. Congenital anomalies of the small intestine, colon, and rectum. *Radiographics.* 1999; 19(5): 1219–36.
55. Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet.* 2008; 45: 1–14.
56. Holmes G. Gastrointestinal disorders in Down syndrome. *Gastroenterol Hepatol.* 2014; 7: 6–8.
57. Myreliid A, Gustafsson, Ollars B, Anneren G. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child.* 2002; 87: 97–103.

58. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2011; 164: 9–16.
59. Lai F, Williams RS. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol*. 1989; 46: 849–53.
60. Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F. Incidence and course of dementia in people with Down's syndrome: findings from a population-based study. *J Intellect Disabil Res*. 2000; 44: 138–46.
61. Johannsen P, Christensen JE, Mai J. The prevalence of dementia in Down syndrome. *Dementia*. 1996; 7: 221–5.
62. Jones EL, Mok K, Hanney M, Harold D, Sims R, Williams J. Evidence that PICALM affects age at onset of Alzheimer's dementia in Down syndrome. *Neurobiol Aging*. 2013; 34: 244.
63. Dressler A, Perelli V, Bozza M, Bargagna S. The autistic phenotype in Down syndrome: differences in adaptive behaviour versus Down syndrome alone and autistic disorder alone. *Func Neurol*. 2011; 26: 151–8.
64. Kawanto FH, Soedjatmiko. Pemantauan tumbuh kembang anak dengan Sindrom Down. *Sari Pediatri*. 2007; 9: 185–90.
65. Saenz RB. Primary care of infants and young children with Down syndrome. *Am Fam Phys*. 1999; 59(2): 381–90.
66. Stoel-Gammon C. Down syndrome phonology: developmental patterns and intervention strategies. *Down Syndrome Research and Practice*. 2001; 7: 93–100.
67. Pueschel SM, Rothman K, Ogilby J. Birth weight of children with Down's syndrome. *Am J Ment Defic*. 1976; 80: 442.
68. Cronk CE. Growth of children with Down's syndrome: birth to age 3 years. *Pediatrics*. 1978; 61: 564–8.
69. Cronk CE, Crocker A, Pueschel SM, Shea A, Zackai E, Pickens G, et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics*. 1988; 81: 102–10.
70. Diamond KE, Huang HH, Steed EA. Chapter thirty-three: the development of social competence in children with disabilities. 2007.
71. Styles ME, Cole TJ, Dennis J, Preece MA. New cross sectional stature, weight, and head circumference references for Down's syndrome in the UK and Republic of Ireland. *BMJ* 2002; 87: 104–9.

72. Kimura J, Tachibana K, Imaizumi K, Kurosawa K, Kuroki Y. Longitudinal growth and height velocity of Japanese children with Down's syndrome. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 1039–42.
73. Wasant P, Boonyawat B, Tritilanunt S, Vatanavicharn N, Sathienkijakanchai A, Ratanarak P, dkk. Factors in uencing development of Down syndrome children in the first three years of life: Siriraj experience. *J Med Assoc Thai.* 2008; 91: 1030–7.
74. Arifiyah A, Purwanti A. Hubungan antara *Insulin-like Growth Factor-1* dengan pertumbuhan dan perkembangan anak Sindrom Down. *Sari Pediatri.* 2017; 18: 350–6.
75. Batubara J, Alisjahbana A, Gerver-Jansen JGM, Alisjahbana B, Sadjimin T, Tasli Y, et al. Growth diagrams of Indonesian children the nationwide survey of 2005. *Paediatr Indones.* 2006; 46: 5–6.
76. Thiel RJ. Growth effects of the warner protocol for children with Down syndrome. *J Ortho Med.* 2002; 17: 42–8.
77. Prihaningtyas RA. Anak obesitas dampak pada kesehatan dan perkembangan. *Elex Media Komputindo.* 2018; 1: 17–30.
78. Kim HI, Kim S, Kim J, Jeon HR, Jung DW. Motor and cognitive developmental profiles in children with Down syndrome. *Ann Rehabil Med.* 2017; 41: 97–103.
79. Rao PT, Guddattu V, Solomon JM. Response abilities of children with Down syndrome and other intellectual developmental disorders. *Exp Brain Res.* 2017; 22: 1–13.
80. Hernandez-Reif M, Field T, Largie S, Mora D, Bornstein J, Waldman R. Children with Down syndrome improved in motor functioning and muscle tone following massage therapy. *Early Child Dev Care.* 2006; 176: 395–410.
81. Uyanik M, Bumin G, Kayihan H. Comparison of different therapy approaches in children with Down syndrome. *Pediatr Int.* 2003; 45(1): 68–73.
82. Russell DC, van Heerden R, van Vuuren S, Venter A, Joubert G. The impact of the Developmental Resource Stimulation Programme (DRSP) on children with Down syndrome. *South African J Occup Ther.* 2016; 46: 33–40.
83. Grieco J, Pulsifer M, Seligsohn K, Skotko B, Schwartz A. Down syndrome: cognitive and behavioral functioning across the lifespan. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2015; 169: 135–49.

84. Gasquoine PG. Cognitive impairment in common, noncentral nervous system medical conditions of adults and the elderly. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011; 33: 486–96.
85. Silverstein AB, Legutski G, Friedman S, Tayakama DL. Performance of Down syndrome individuals on the Stanford-Binet intelligence scale. *Am J Ment Def*. 1982; 86: 548–51.
86. Hodapp RM, Zigler E. Applying the developmental perspective to individual with Down syndrome. Dalam: Cichetti DM, Beeghly, penyunting. *Children with Down Syndrome*. New York: Cambridge University Press; 1990. h. 1–28.
87. Pennington BF, Moon J, Edgin J, Stedron J, Nadel L. The neuropsychology of Down syndrome: evidence for hippocampal dysfunction. *Child Dev*. 2003; 74: 75–93.
88. Down's Syndrome Association. Your baby has Down's syndrome: a guide for parents. London: Down's Syndrome Association Publication; 2000. h. 1–22.
89. Buckley S. Language development in children with Down syndrome: reason for optimism. *Down Syndrome Research and Practice*. 1993; 1(1): 3–9.
90. Miller JF, Leddy M, leavitt LA. Improving the communication of people with Down syndrome. Dalam: the communication challenges that people with Down syndrome face. Miller, Leddy, Leavitt, penyunting. Maryland: Paul H Brookes Publishing Co.; 1999.
91. Miller J, Streit G, Salmon D, La Follette L. Developmental synchrony in the language of children with Down syndrome. Paper presented at the Annual Convention of the American Speech Language Hearing Association 1987, New Orleans, Louisiana.
92. Bray M, Woolnough L. The language skill of children with Down syndrome aged 12-16 years. *Child Language Teaching and Therapy*. 1988; 4: 311–24.
93. Miller J, Seeley A, Rosin M, Murray J. Vocabulary acquisition in young children with Down syndrome: speech and sign. Presented at the 9th World Congress International Association for the Scientific Study of mental Deficiency 1991, Queensland, Australia.
94. Chapman RS. Language development in children and adolescents with Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil*. 1997; 3: 307–12.
95. Rajendran V, Roy FG. An overview of motor skill performance and balance in hearing impaired children. *Ital J Pediatr*. 2011; 37: 33.

96. Sacks B, Buckley S. Motor development for individuals with Down syndrome: An overview. 2003.
97. Alton S. Fine motor skill in children with Down's syndrome. Down's Syndrome Association. 2003; 1: 1-4.
98. French R, Kinnison L, Babcock G. General consideration for including students with Down syndrome in physical education activities. NFEAS Journal. 2000; 17: 3-9.
99. Sanz Aparicio T, Menéndez Balaña J. A study of early fine motor intervention in Down's syndrome children. Early Child Dev Care. 2009; 179: 631-6.
100. Adolfsson M. Applying the ICF-CY to identify children's everyday life situations: a step towards participation-focused code sets. Int J Soc Welf. 2013; 22: 195-206.
101. Bruni M, Cameron D, Dua S, Noy S. Reported sensory processing of children with Down syndrome. Phys Occup Ther Pediatr. 2010; 30: 280-93.
102. Funk M, et al (Eds). Mental health and development: targeting people with mental health conditions as a vulnerable group. Geneva, World Health Organization; 2010.
103. Alton S, Buckley S, Bird G, Sacks B. Social development for individuals with Down syndrome. Down Syndrome Educational Trust; 2002.
104. Hines S, Bennett F. Effectiveness of early intervention for children with Down syndrome. American Journal of Mental Deficiency. 1996; 81: 344-347.
105. Blauw-Hospers CH, Hadders-Algra M. A systematic review of the effects of early intervention on motor development. Dev Med Child Neurol. 2005; 47: 421-32.
106. Majnemer A. Benefits of early intervention for children with developmental disabilities. Semin Pediatr Neurol. 1998; 5: 62-9.
107. Hadders-Algra M. Early brain damage and the development of motor behavior in children: clues therapeutic intervention? Neural Plast. 2001; 8: 1-2.
108. Tunjungsari DA, Umamah, Irmawati M, Irwanto, Suryawan A. The effect of early intervention on the development of Down syndrome children. Dipresentasikan di Kongres Ilmu Kesehatan Anak (KONIKA) ke XVII, 2017, Yogyakarta, Indonesia.

109. Malak R, Kostiukow A, Krawczyk-Wasielewska A, Mojs E, Samborski W. Delays in motor development in children with Down syndrome. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 1904–10.
110. Ulrich D, Ulrich BD, Angulo-kinzler RM, Yun J. Developmental Outcomes. *Pediatrics.* 2001; 108: 1–7.
111. Mahoney G, Robinson C, Perales F. Early motor intervention the need for new treatment paradigms. *Infants Young Child.* 2004; 17: 291–300.
112. Hardee JP, Fetters L. Research in developmental disabilities the effect of exercise intervention on daily life activities and social participation in individuals with Down syndrome: A systematic review. *Res Dev Disabil.* 2017; 62: 81–103.
113. Virji-Babul N, Kerns K, Zhou E, Kapur A, Shiffrar M. Perceptual-motor deficits in children with Down syndrome: implications for intervention. *Downs Syndr Res Pract.* 2006; 10: 74–82.
114. O'Toole C, Lee AS, Gibbon FE, van Bysterveldt AK, Hart NJ. Parent-mediated interventions to promote communication and language development in children with Down syndrome aged between birth and six years (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 10: 1–5.
115. Colozzo P, McKeil L, Petersen JM, Szabo A. An early literacy program for young children with Down syndrome: changes observed over one year. *J Policy Pract Intellect Disabil.* 2016; 13: 102–10.
116. Wan Yunus F, Liu KPY, Bissett M, Penkala S. Sensory-based intervention for children with behavioral problems: a systematic review. *J Autism Dev Disord.* 2015; 45: 3565–79.
117. Purpura G, Tinelli F, Bargagna S, Bozza M, Bastiani L, Cioni G. Effect of early multisensory massage intervention on visual functions in infants with Down syndrome. *Early Hum Dev.* 2014; 90: 809–13.
118. Creek J. Occupational therapy defined as a complex intervention: A 5-year review. *Br J Occup Ther.* 2009; 72(3): 105–15.